

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

68

TRAITEMENT DU KALA-AZAR

par un nouveau composé stibié

Le GLUCANTIME (2168 R. P.)

Travail du Service de Clinique Médicale Infantile

PROFESSEUR GIRAUD

Thèse

présentée et publiquement soutenue

devant

LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

Le 17 Décembre 1948

PAR

Raoul GUERRINI

Externe des Hôpitaux

Diplômé de Pédiatrie et Puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

TRAITEMENT DU KALA AZAR

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

TRAITEMENT DU KALA-AZAR

par un nouveau composé stibié

Le GLUCANTIME (2168 R. P.)

Travail du Service de Clinique Médicale Infantile

PROFESSEUR GIRAUD

Thèse

présentée et publiquement soutenue
devant

LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

Le 17 Décembre 1948

PAR

Raoul GUERRINI

Externe des Hôpitaux

Diplômé de Pédiatrie et Puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Messieurs les Professeurs examinateurs de la thèse :

MM. Paul GIRAUD..... Président

MATTEI

CHOSSON Assesseurs

René BERNARD

A MA GRAND'MERE

A MA MERE ET A MON PERE

à qui je dois tout.

Qu'ils voient dans ce modeste travail le témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis, eux qui n'ont cessé de me combler des ressources inépuisables de leur dévouement et de leur infinie tendresse.



A MA FEMME

qui fut au cours de l'élaboration de ce travail une patiente et dévouée collaboratrice et dont la présence m'est si précieuse. En hommage de tendresse et de respect.

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL GIRAUD

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Médecin des Hôpitaux

Membre du Conseil Supérieur de l'Ordre des Médecins

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a prodigué de précieux
conseils pour l'élaboration de ce tra-
vail sur un sujet qui lui est cher.

Avec nos sentiments de vive grâti-
tude.

A NOTRE JURY DE THESE

* *
*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES MATTEI

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Membre Correspondant National de l'Académie de Médecine

qui a été notre premier Maître et qui,
par son enseignement éclairé, a contri-
bué pour une grande part à notre
formation médicale.

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHOSSON

Professeur Agrégé

en souvenir de notre passage dans son
service, avec nos vifs remerciements
pour l'enseignement que nous y avons
reçu.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ BERNARD

Médecin des Hôpitaux

Avec nos sentiments de vive grati-
tude.

A NOS MAITRES DES FACULTES

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL.

Assesseur : J. MORIN.

Doyen honoraire :: L. IMBERT.

Professeurs honoraires : MM. MOITESSIER, GAUJOUX, COTTE,
AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX, OLMER, ROCHE.

Chargé de Cours honoraires : M. TIAN.

Secrétaire : J. COMTE.

Bibliothécaire : M^{lle} PERRIN.

PROFESSEURS :

Anatomie	MM. SALMON.
Anatomie Pathologique et Médecine Expéri- mentale	CORNIL.
Bactériologie	POURSINES.
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEL.
Chimie Médicale	DERRIEN.
Clinique Chirurgicale	FIOLLE.
Clinique Chirurgicale	MOIROUD.
Clinique Exotique	HECKENROTH.
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER.
Clinique Médicale	POINSO.
Clinique Médicale	MATTEI.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	MONGES.
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD.
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER.
Clinique Obstétricale et Gynécologique	VAYSSIÈRE.
Clinique Ophtalmologique	JAYLE.
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique et Maxillo- faciale	BREMOND.
Clinique Urologique	CHAUVIN.
Histoire Naturelle	GABRIEL.
Histologie	ROMIEU.
Hygiène Générale et Coloniale	VIOLLE.
Médecine Légale	MOSINGER.
Parasitologie	SAUTET.
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE.
Pharmaco-Dynamie et Matière Médicale	MERCIER.
Pharmacie	VIGNOLI.
Physiologie	MORIN.
Physique	DUBOULOZ.
Stomatologie	BELTRAMI.
Technique Chirurgicale	DE VERNEJOUL.
Professeur sans chaire	BALANSARD.
Professeur sans chaire	PIERI.
Professeur sans chaire	ARNOUX.
Professeur sans chaire	DELPHAUT.
<i>Chargés de Cours</i> :	
Clinique Dermatologique	MM. VIGNE.
Clinique de la Tuberculose	BERTHIER.

M. BRAHIC.

Agrégés libres :

M. FIGARELLA.

MM. AUDIER.
CHOSSON.
DOR.
IMBERT.
PAILLAS.
RECORDIER.
GRISOLI.

Agrégés en exercice :

MM. HENRY.
JOUVE.
LAMY.
LENA.
PICARD.
RANQUE.
VAGUE.

Chargés des fonctions d'Agrégés :

Physiologie MM. DONNET.
Chimie Médicale DUMAZERT.

Enseignements complémentaires :

Anatomie Descriptive	MM. DALMAS.
Anatomie Médico-Chirurgicale	BOURRET.
Chimie Alimentaire	MOURGUES.
Chimie Minérale	ARNoux.
Chimie Organique	DUMAZERT.
Clinique Chirurgicale Infantile	IMBERT.
Cryptogamie	PELLISSIER.
Embryologie	ROMEU.
Gynécologie	FIGARELLA.
Hygiène et Clinique de la Première Enfance	BERNARD.
Introduction à l'Etude de la Médecine	CORNIL.
Médecine Opératoire	DOR.
Médecine Sociale	DESANTI.
Médecine du Travail et des Maladies Profes- sionnelles	JULLIEN.
Microbiologie (Pharmacie)	GREBUS.
Microscopie Clinique	POURSINES.
Neuro-Chirurgie	PAILLAS.
Neuro-Psychiatrie et Prophylaxie Mentale	CREMIEUX.
Obstétrique	CHOSSON.
Pathologie Chirurgicale	LAMY.
Pathologie Comparée	GASTAUT.
Pathologie Médicale	RECORDIER.
Pathologie des Vieillards	RAYBAUD.
Pharmacodynamie (Pharmacie)	DELPHAUT.
Physique	ROUX.
Propédeutique Chirurgicale	LUCCIONI.
Psychiatrie	ALLIEZ.
Radiologie Clinique	MATTEI.
Toxicologie	GUILLOT.

INTRODUCTION

*
*



Un jeune médecin de l'armée des Indes, Ronald Ross, par sa connaissance approfondie du « sanscrit » ou langue sacrée des Brahmanes, nous rapporte la signification de ces quatre mystérieuses syllabes :

Kala : voudrait dire noir ou meurtrier

Azar : signifierait maladie ou fièvre.

Pour nous, qui sommes loin de l'érudition des livres écrits dans cette langue, le Kala-Azar est une affection parasitaire caractérisée cliniquement, dans nos régions, par la triade symptomatique suivante :

— anémie intense et progressive

— fièvre irrégulière

— splénomégalie importante.

Cette parasitose reconnaît comme agent pathogène, une variété de *Leishmania* : *Leishmania Donovanii*. Aussi comprend-on que cette affection soit encore dénommée *Leishmaniose* et étant donné son atteinte élective, dans nos contrées, des viscères de l'organisme, lui a-t-on attribué le qualificatif de *viscérale*.

Cette maladie atteint surtout les jeunes enfants, bien qu'elle n'épargne pas les grands et les adultes.

Cette affection serait connue depuis fort longtemps par les auteurs hindous ainsi qu'au Soudan égyptien. Et il se trouve que depuis quelques dizaines d'années tout le littoral méditerranéen s'est vu peu à peu envahi. Actuellement, on signale un peu partout sa pénétration continentale. En effet, mises à part les régions côtières d'Afrique du Nord, de Corse et du sud-est de la France, on retrouve cette parasitose dans les régions de Montpellier, Lyon, sans omettre les cas autochtones de l'Ardèche et des Vosges (Pèhu et Bertoye) pour ne parler que de notre pays. L'Italie, la Sicile, la Grèce, l'Espagne, le Portugal, nous apportent leur contribution à la maladie ; il est vrai que nous retrouvons un bref séjour dans le bassin méditerranéen chez les sujets atteints d'autres pays, des Etats-Unis d'Amérique, par exemple. Georges Duhamel, dans une conférence sur Charles Nicolle, de la Chaire de Pathologie infectieuse, dit très justement en 1941, aux étudiants parisiens :

... « quant aux localisations géographiques actuelles, il est prudent de ne point les croire trop fixes. Certaines maladies se déplacent comme les mouvements ethniques... Ce cheminement des maladies dans l'espace est grandement aidé par la marche actuelle de notre civilisation qui transforme les maladies régionales en maladies mondiales. »

CHAPITRE I

* *

1) RAPPEL HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE.

2) SEMEIOLOGIE DU KALA AZAR.



I. — RAPPEL HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE

Le parasite fut découvert simultanément en 1903 par Leishman aux Indes et par Donovan à Londres ; Cathoire aussitôt décrit en 1904 le premier cas méditerranéen (Tunis), puis en 1907, Charles Nicolle observe un nouveau cas à Tunis ; ses recherches poussées à l'Institut Pasteur de cette ville, dont il est le directeur, portèrent sur le perfectionnement des méthodes de culture du parasite décrites par Rogers, ainsi que sur les Leishmanioses infantiles et les Leishmanioses canines. En Sicile, Pianèse avait, lui aussi, décrit une anémie avec grosse rate, et dans celle-ci de petits corpuscules qu'il identifia par la suite. Jemma à Naples s'intéressa particulièrement, quant à lui, au traitement du du Kala-Azar.

Mais revenons en France pour voir Marcel Labbé, Turgetta et Ameuille signaler en 1918 les deux premiers cas, survenus chez des enfants serbes séjournant à Nice ; à leur suite, d'Elsnitz, Terrien et Bisard signalent en 1922 plusieurs autres cas de Kala-Azar autochtone (Monaco). Et c'est l'apparition de la maladie dans la région phocéenne avec les premières observations de Renault, Monier, Vinard et Gendron.

Puis, en 1923, nous notons les observations de d'Astros, P. Giraud et J. Raybaud ;

En 1931 : Lereboullet (Paris), Chabrun et Blaise, Leenhardt et collaborateurs (Montpellier) ;

En 1932 : Cassoute, Poinso, J. Olmer ;

En 1937 : Péhu et Bertoye ;

En 1939 : Bernheim et P. Sédailan (Lyon).

Dès lors, les publications sont devenues très nombreuses, surtout depuis la recherche de produits stibiés ou non stibiés, comme arme thérapeutique antileishmanienne.

Notre maître, Monsieur le professeur Giraud, de la Clinique Médicale Infantile de Marseille, possède une très riche collection de 250 observations. Aussi devant l'importance du nombre de cas observés dans notre région du sud-est, qui pour la métropole reste la « terre d'élection » du Kala-Azar, nous a-t-il conseillé d'écrire ce travail ; il aura pour but de mettre en relief la technique actuelle du traitement du Kala-Azar.

Il est certes bien entendu tout d'abord, que le jour où tous les médecins, mieux instruits de l'existence des signes de cette affection, la rechercheront plus spécialement, le dépistage se fera plus précocement et en plus grand nombre.

Avant d'aborder notre rappel épidémiologique de la maladie, que nous voulons bref, doit-on opposer Kala-Azar indien et Kala-Azar de nos régions ?

La question est encore controversée et aussi ne prendrons-nous pas part à la discussion ; cependant, nous soutiendrons que la distinction des *Leishmania*, basée sur les lésions qu'elles déterminent, est tout à fait factice ; il n'y a, semble-t-il, qu'une seule *Leishmania* para-

site de l'homme et du chien et suivant les circonstances, qui pour nous, sont encore inconnues, le parasite produirait tantôt une Leishmaniose viscérale, tantôt une Leishmaniose cutanée et parfois les deux en même temps. Kala-Azar indien et Kala-Azar de nos régions sont des manifestations distinctes mais comparables d'une seule maladie ; à l'appui de ceci, nous citerons les études cliniques et parasitologiques de l'Ecole Italienne avec Jemma et ses élèves, ainsi que celles de l'Ecole Française effectuées par Nicolle et Anderson, de Tunis.

Daniel Huet, évêque d'Avranches et érudit Français disait :

« L'intelligence de Dieu n'a rien à voir avec celle des hommes ». Et Charles Nicolle pense, quant à lui, que l'intelligence de l'Homme n'a rien à voir avec celle de la Nature. Or, l'homme n'est point isolé de la Nature par son intelligence monstrueuse ; il est solidaire des animaux. Il peut leur donner certaines maladies ; il peut, à leur contact en contracter certaines autres. Si l'homme est parfois, pour les animaux, le réservoir de virus qui décime leur espèce, le contraire est bien plus fréquent.

Nicolle a montré que le plus important réservoir de virus était le chien : la Leishmaniose spontanée du chien et de l'homme n'admette pas l'identité du germe en cause ? D'autre part, dans nos régions, l'endémie canine est fort importante et présente une similitude géographique comparable aux manifestations humaines. Du fait de sa fidélité à l'âtre familial, il représente un important réservoir de virus.

Bien que chez le chien les lésions cutanées soient courantes et spécifiques, la maladie ne se transmet pas à l'homme de façon directe mais par l'intermédiaire d'un insecte piqueur. Nous devons retenir comme hôtes vecteurs de cette protozoose la tique, le pou, le phlébotome. (Cette question n'est pas absolument résolue).

A l'heure actuelle, la tique ou *Rhipicéphalus Sanguineus* semble venir, en premier lieu, bien que la transmission expérimentale de la maladie, par sa piqûre, n'ait pas été obtenue. Pour Brumpt, cet acarien ne jouerait aucun rôle dans la dissémination de la maladie. Mais Blanc et Caminopétros sont affirmatifs sur ce point ; Norman White et W. Bensis ont montré que les corps de Leishman se conservent dans le tube digestif de la tique du chien. D'autre part, expérimentalement, on a prouvé que la transmission du Kala-Azar pouvait s'effectuer par l'intermédiaire de la piqûre des Phlébotomes (*Phlébotomus perniciosus*), comme le montrent les travaux de Adler et Théodor et des auteurs hindous. De plus, le *Linognathus piliféris* ou pou du chien aurait, lui aussi, son rôle à jouer.

Quoiqu'il en soit, ces insectes niqueurs sont fréquents dans nos régions et aussi, comprenons-nous l'importance que puisse prendre cette maladie à certaines époques où les facteurs météorologiques aidant, on note une recrudescence de la protozoose. Par exemple :

1943-1944 : Années sèches, peu favorables à la pullulation des insectes vecteurs des parasites, 4 et 3 cas observés de Kala-Azar ;

1945-1946 : Années humides, aidant à leur prolifération, 12 et 17 cas observés.

De plus, l'épidémie canine de Kala-Azar étant un facteur important de diffusion de la maladie (Giraud, Chaptal), on note les mêmes variations concernant l'endémie canine durant ces années. Nous pouvons donc dire, tenant compte de l'épidémiologie locale, que la maladie est accidentellement transmise à l'homme par les tiques, elle est surtout une endémie canine (fièvres boutonneuses suivies de Kala-Azar : deux observations de Giraud ; une observation de Bernheim et Vialtel).

Pour conclure ce bref paragraphe, avec notre Maître, pouvons-nous penser « qu'il n'est pas défendu, d'ailleurs, que ce mode de propagation n'est peut-être pas celui qui régit d'autres endémies dans des climats différents et que, de même que les divers typhus relèvent d'un mode de transmission différent, la Leishmaniose viscérale est susceptible de succéder, dans la région méditerranéenne française, à la piqûre des tiques, alors que, dans l'Inde ou ailleurs, le phlébotome peut être l'insecte vecteur des parasites ».

Ces insectes, en particulier la tique, vivent au contact des chiens et la campagne, la banlieue de la ville, la pinède, sont les principaux lieux de contamination. On peut alors parler d'insecte rural et les enfants élevés dans ces lieux sont touchés avec prédilection, le centre de la ville offrant un moins lourd tribut à la maladie.

II. — SEMEIOLOGIE DU KALA-AZAR

a) Séméiologie du Kala-Azar de l'enfant.

Chez l'enfant, le Kala-Azar peut s'observer fréquemment entré un et trois ans, mais il survient aussi chez le nourrisson, le grand enfant et l'adulte.

Le début de la maladie et la période d'incubation de la Leishmaniose ne sont pas distincts et sont englobés sous le vocable de « période de latence ». Celle-ci a une durée fort variable : de quelques semaines à deux ou trois mois. La forme infantile et sub-aigue aurait une incubation de trois semaines seulement (Giraud), mais elle serait notablement plus longue dans les cas chroniques et chez l'adulte. On comprend alors que l'anamnèse s'attache à dépister les signes de cette affection évoluant à bas bruit avec le minimum de signes généraux, étant donné qu'un diagnostic précoce sera sanctionné par une guérison rapide après un traitement bien conduit.

Anorexie, amaigrissement, asthénie seront des signes d'alarme bien banaux à côté de l'hyperthermie, soit légère et non constante, soit d'allure accès palustre de première invasion. Certes rarement l'augmentation du volume de l'abdomen, du fait de l'hépatosplénomégalie et du météorisme abdominal surajouté, attireront l'attention en premier lieu. Parfois, suivant l'importance que prennent les troubles digestifs ou un état général déficient, on sera amené à consulter.

Mais que les signes ci-dessus énoncés prennent une importance plus grande, nous nous trouverons alors en pleine *période d'État*.

SIGNES MAJEURS

— L'amaigrissement, apparu brusquement ou surtout progressivement, frappe l'entourage du jeune malade et s'accuse de plus en plus. Quel contraste avec ce visage amaigri, ce thorax décharné et ce volumineux abdomen distendu !

— L'anorexie absolue est presque de règle.

— Le teint blafard, dit aussi d'un blanc « laiteux » ou de « porcelaine » signe une anémie des plus intenses, les muqueuses décolorées parachèvent la description d'ensemble. Cette anémie, non traitée, progresse irrémédiablement ; alors qu'au début, elle pouvait contraster avec une déglobulisation peu intense, peu à peu on assiste à une disparition impressionnante du nombre des hématies. Il peut se surajouter aussi du subictère jaune verdâtre très particulier, différent du teint terreux des paludéens ou de la pigmentation brunâtre de certains petits hérédo-syphilitiques.

— La fièvre, irrégulière, anarchique, très capricieuse, peut revêtir tous les types : pseudo-palustre, ondulent, rénitent. Cependant, les accès pluri-quotidiens, se produisant parfois à des heures différentes dans les jours qui se succèdent, nécessitent la prise de température toutes les trois heures, nuit comprise, car il existe toujours, dans les 24 heures, deux ou trois maxima thermiques séparées par des intervalles d'apyrexie ou d'hypothermie. Les enfants atteints accusent eux-mêmes ces paroxysmes passagers. Cette particularité très importante doit être signalée, car elle ne se retrouve aussi nettement dans aucune autre affection de l'enfant. Elle existe toujours, elle permet de soupçonner la maladie. Sur ce fond d'irrégularité thermique, on note de larges ondulations qui n'ont pas la remarquable périodicité de la méli-tococcie.

C'est l'examen clinique qui nous révélera le signe capital majeur toujours présent :

— La splénomégalie ; cette rate légèrement hypertrophiée ou modérément volumineuse, peut atteindre des proportions énormes, pouvant aller plonger dans la fosse iliaque droite dans les cas anciens. Le plus souvent, elle parvient à l'ombilic, à la fosse iliaque gauche. On reconnaît aisément, à ses incisures, son bord antérieur crénelé. Pitaluga de Lisbonne lui a décrit une forme en équerre ; cependant, communément, elle s'hypertrophie sans prendre cette forme. Sans bosselures, elle offre une surface régulière, lisse, mobile, elle suit les mouvements respiratoires. Habituellement indolore, elle peut devenir dolente à la pression lorsque la périsplénite la fixe et, très rarement, sa consistance ferme dans ce cas, pourra disparaître sous une crépitation neigeuse due à l'inflammation du péritoine périsplénique. A la splénomégalie, fait pendant :

— Une hépatomégalie régulière et globale, quoique modérée. En effet, le foie déborde de deux à trois travers de doigt le rebord costal ; lui aussi est ferme, lisse, régulier, indolore. Il faut noter l'existence de la forme hépatique du Kala-Azar, relatée par Poinso. Rarement on observe de l'ascite.

— Le météorisme abdominal constant se surajoute à l'hépatosplénomégalie et, sans la masquer, peut rendre sa percussion difficile.

— Une circulation collatérale importante peut aussi s'observer :

— Les territoires ganglionnaires superficiels permettront de sentir, sous le doigt, de petits ganglions durs, mobiles, indolores « en grains de plomb » signant l'atteinte ganglionnaire lymphatique. C'est la polymicroadénopathie qui, pour Elsnitz, aurait une affinité particulière pour la localisation épitrochléenne. Les ganglions profonds sont, eux aussi, touchés, et on pourra noter, sur une radiographie thoracique, les réactions périhilaires d'origine ganglionnaire.

SIGNES MINEURS

— Des oedèmes peuvent survenir au niveau de la face (paupières, maxillaire inférieur) des mains et des pieds, signes bien décrits par Nicolle. Ces oedèmes sont fugaces, variables d'un jour à un autre ; ils reconnaîtraient une origine dyscrasique.

— L'existence des signes d'auscultation pulmonaire à type de rales bronchiques de congestion perçus à gauche est-elle imputable à la présence de la rate ? Tout comme la dyspnée « sine materia » ou bien à la fixation des *Leishmania* sur le système réticulo-endothélial pulmonaire ?

— L'état nauséux constant ou la diarrhée, moins habituelle, sont les signes digestifs qui attirent l'attention. C'est une diarrhée dysentérique avec des *Leishmania* présents dans les mucosités sanguinolentes et dans les ulcérations intestinales. Cette diarrhée profuse, rougeâtre, est dénommée « diarrhée carotte » par Rumpelmayer et Guiber-teau.

— Un syndrome hémorragique, une éruption cutanée vésiculeuse ou bulleuse peuvent aussi apparaître.

b) Signes de laboratoire.

Cette symptomatologie évocatrice du Kala-Azar ne saurait se passer d'examen complémentaires que sont les examens hématologiques et sérologiques.

SIGNES HÉMATOLOGIQUES

Ils ont une valeur séméiologique très grande par leur groupement, sans être absolument constants, ni tout à fait caractéristiques en eux-mêmes.

Ils montrent une anémie variable, soit importante, soit légère, pouvant revêtir le type anémie grave ou de Biermer. La diminution des hématies est considérable et progressive et la numération globulaire peut tomber à deux et même un million de globules rouges. L'anisocytose, la poïkilocytose, la polychromatophilie, signe de passage, dans le sang, de cellules jeunes, peut se voir, mais le plus souvent c'est une anémie hypoplastique où les hématies nucléées sont peu nombreuses ou absentes ; les hémato blasts sont en nombre inférieur à la normale. Les leucocytes sont aux environs de deux à trois mille, donc leucopénie importante, s'il n'y a pas d'infection surajoutée, facteur de leucocytose. Les polynucléaires sont à un taux voisin de 30 à 40 %, d'où granulopénie marquée et les éléments de régénération font défaut ; les polynucléaires éosinophiles sont rares ou absents ; présents, ils sont le signe d'une heureuse évolution. Quant aux monocytes, ils peuvent parfois atteindre des taux relativement élevés. Le nombre des plaquettes est lui-même diminué : il y a hypoplaquettose.

Donc, nous avons là les signes d'une anémie hypoplastique avec leucopénie.

Exceptionnellement, on constate la présence de parasites dans le sang.

SIGNES SÉROLOGIQUES

Les protéines du sang, étudiées chez l'adulte par Brahmachari, R. Bernard, Lloyd et Parel, puis Benhamou, Guile et Nouchy, se répartissent ainsi : le taux des globulines et surtout des euglobulines est augmenté alors que celui de la sérine est normal ou diminué ; de ce fait, le rapport sérine-globuline, qui est habituellement de 1 tombe à 0,7. Cette euglobuline serait maintenue, en solution, par divers facteurs :

- Le chlorure de sodium et les sels minéraux dénommés « facteur peptisant ».

- La sérine (albumine stable) et le complexe protide-lipide seraient un « facteur de protection ».

- Les lipides et les lipoïdes (cholestérine) abaisseraient la tension superficielle, d'où leur dénomination de « facteur tensio-actif ».

Or, si le taux de sérine diminue dans le sang, le facteur de protection sera perturbé, tout comme pour la cholestérolémie, qui, abaissée, influera sur la tension superficielle ; il en est de même pour l'hyperbilirubinémie. Il se trouve que les réactions de floculation mettent en jeu ces divers facteurs et ne sont que leurs manifestations. Suivant d'Elsnitz et Daumes, ces modifications, observables en dehors du Kala-Azar, ne seraient pas constantes.

Les réactions de floculation et précipitation les plus couramment utilisées sont :

- La formol leucogel réaction de Paul Lloyd (étudiée par Gaté et Papacosta dans la syphilis), appliquée par Mackie et Napier, en 1926, au diagnostic du Kala-Azar ;

Dans 1 cc de sérum, on verse 1 à 2 gouttes de formol à 40 %. Il s'ensuit une gélification massive du sérum et une opacification laiteuse qui doivent être rapides : en un quart d'heure à vingt minutes, pour que la réaction soit positive. La plus ou moins grande rapidité d'apparition de ces phénomènes apprécie la positivité de cette réaction ; au bout de 24 heures, elle a encore son importance.

— La réaction au peptonate de fer de Auricchio et Chieffi, modifiée par Giraud, Ciaudo et R. Bernard ;

On ajoute à 2/10^e de cc de sérum, 1 cc d'une solution de peptonate de fer Robin (séjour à l'étuve) et lecture du résultat toutes les dix minutes : ici encore la réaction est d'autant plus positive qu'elle apparaît plus précocement.

— La réaction de Takata Ara : à des taux décroissants on dilue du sérum auquel on ajoute un réactif avec du bichlorure de mercure, qui donne un précipité (lecture du résultat demi-heure et 12 heures après la mise en contact).

D'après le degré de précipitation, le taux de dilution, le temps écoulé, on apprécie quantitativement la réaction.

— La réaction de Chopra et Gupfa, au sel aromatique d'antimoine : l'Uréastibamine à 4 % en solution aqueuse, sert de réactif ; on en verse quelques gouttes doucement à la surface du sérum recueilli dans un petit tube à essais. Il se forme immédiatement un large disque d'apparence caséuse, consistant et dense, qu'il faudra ne pas confondre avec celui obtenu lorsque le sujet a absorbé de la quinine (Labernadie et Laffite).

— La photo-méto-floculation de Elsnitz à l'Uréastibamine et d'autres réactions d'application fort délicate sont de valeur discutable telles que :

— La réaction de Nattan-LARRIER ou lactogélification ;

— La réaction de déviation du complément et la séro-agglutination (Scordo) ;

— Les réactions de Brahmachari ou Globulin test : Au sérum, on ajoute trois fois son volume d'eau distillée. On obtiendrait un trouble persistant du mélange. On peut se demander si le sérum du sujet parasité ne flocule pas avec tout autre liquide qui n'est pas isotonique.

— L'intradermo-réaction aux extraits alcalins de Leishmania, qui serait positive dans 80 % des cas (Monténégro) ;

— La réaction anaphylactique de Di Cristina et Caronia, obtenue par injection d'un mélange de sérum de sujet atteint de Kala-Azar et d'une culture de Leishmania ; on provoquerait ainsi, chez le cobaye, une crise anaphylactique mortelle.

Ces réactions ont un véritable intérêt diagnostique, puisqu'elles sont bien souvent spécifiques. Cependant, elles peuvent être négatives dans des cas de Kala-Azar, confirmé au microscope. Donc, avec prudence, ne pas accorder une grande importance à leur négativité : par exemple, le formol leucogel réaction peut être négative au début de la maladie ; Giraud, avec des séroréactions systématiques sur les chiens, montre qu'elles ne deviennent positives qu'au bout de six mois.

D'autre part, ces réactions peuvent exister, certes à un degré plus faible, dans d'autres splénomégalias : la formol leucogel réaction reconnaîtrait 2 % d'erreurs pour Troisier et Bariety, 7 % pour d'Élsnitz et Ronchèse et serait positive dans la maladie d'Osler, la trypanosomiase, la filariose, les affections hépatiques graves.

Ainsi, les méthodes indirectes que nous venons de passer en revue ne peuvent être une preuve certaine pour entraîner notre conviction et devons-nous toujours établir notre diagnostic sur la constatation nette du parasite. Cependant, il ne faut pas négliger l'importance de ces réactions qui, du point de vue thérapeutique, ont un gros intérêt. En effet, se négativant au cours du traitement, elles sont une borne indicatrice jalonnant le chemin de la guérison.

RECHERCHES PARASITOLOGIQUES

Les parasites seraient fixés, dans l'organisme, par le système réticulo-endothélial ; aussi a-t-on songé à les rechercher dans la moëlle osseuse, la pulpe splénique, le tissu ganglionnaire.

Dans la moëlle osseuse :

Par ponction tibiale

Il est classique, chez le grand enfant et l'adulte, de ponctionner les premiers et deuxième articles du sternum et nous ne reviendrons pas sur cette technique bien connue. Nous avons préféré ponctionner, quant à nous, chez l'enfant très jeune et jusqu'à l'âge de 10 ans, l'extrémité supérieure du tibia qui présente les avantages suivants : moins douloureuse que la ponction sternale puisque nous ne pratiquons pas d'anesthésie locale, la douleur étant comparable à celle d'une injection intra-musculaire sans plus ; d'autre part, elle est moins spectaculaire, bien acceptée par la famille, très bien supportée, ne nécessitant qu'un simple trocart de petit calibre. Un inconvénient commun aux deux méthodes : la ponction blanche ; on peut, chez le nourrisson, toucher la zone cartilagineuse, ce qui se perçoit à la résistance cirreuse rencontrée par le trocart et la ponction est alors blanche.

Mis à part cela, les inconvénients ont été nuls : aucune hémorragie, pas d'infection, « aucun trouble de l'ossification ne nous paraît à redouter quoiqu'en puissent dire certains ». Les enfants marchent aussitôt après leur ponction sans accuser aucune douleur, ni aucune gêne, sans présenter jamais aucune modification pathologique dans leur évolution locale ultérieure.

Siège de la ponction : au niveau du bord interne de l'épiphyse tibiale supérieure, un travers de doigt au-dessous de l'interligne articulaire du genou.

Position de l'enfant : décubitus dorsal avec flexion et rotation externe du membre inférieur maintenu par un aide.

Instrumentation : trocart de petit calibre, nécessaire pour pratiquer l'aseptie locale.

Technique : après aseptie sérieuse locale mais banale, on ponctionne au trocart le plateau tibial et on aspire avec une seringue sèche ; il vient une sérosité et très peu de sang parmi lesquels on distingue quelques grains brillants graisseux qui indiquent que la ponction a été bien faite.

La fidélité de ce procédé est très grande mais inférieure cependant à la ponction splénique.

Par ponction de la crête iliaque

Après avoir repéré l'épine iliaque antéro-supérieure, on ponctionne à trois ou quatre travers de doigt en arrière, dans le bord supérieur de l'os iliaque. Les avantages sont identiques à ceux de la ponction sternale et les indications semblables sans présenter aucun inconvénient.

Benhamou et Zermati pratiquent actuellement la ponction de moëlle au niveau du grand trochanter jusqu'à l'âge de 6 à 7 ans.

Lorsque le sang ne vient pas noyer les prélèvements de moëlle obtenus, par coloration par le procédé de Giemsa et examen au microscope, après une recherche parfois longue et pénible, on découvre les microorganismes pathogènes abondants ou simplement comptables dans les cellules macrophagiques de la moëlle.

Dans la pulpe splénique

Quoique la ponction médullaire soit rarement négative lorsqu'elle est pratiquée chez un sujet infesté et selon une technique rigoureuse offrant alors une réelle valeur de certitude, un examen négatif est sans valeur et doit être suivi d'une seconde lame. Notre maître recommande actuellement de ponctionner la rate lorsque plusieurs examens de moëlle successifs n'ont rien apporté de probant. Immédiatement sous la paroi et toujours hypertrophiée, la rate s'offre comme un organe de choix pour la recherche des leishmania. Très fidèle, la ponction de rate permet la rapide mise en évidence dans un temps minimum des parasites.

Ceci dit, il faut se souvenir que la technique à employer alors est rigoureuse et que les accidents consécutifs sont parfois terribles. Ces dangers sont d'ailleurs réduits au minimum par des précautions indispensables et faciles à réaliser : milieu chirurgical, coagulants administrés la veille, aiguille fine, apnée durant la ponction, vessie de glace, diète, etc... Giraud a eu, sur 200 rates ponctionnées, 3 échecs avec hémorragies péritonéales mortelles. Vaut-il mieux pratiquer une ponction splénique dans de telles conditions ou une ponction de moëlle osseuse ? Nous devons ajouter que la ponction splénique n'est jamais négative chez un sujet infesté et les *Leishmania* *Donovani* sont toujours retrouvées dans les monocytes spléniques.

Dans le parenchyme hépatique

Le foie est relativement riche en *Leishmania*, mais un peu moins que la rate ; la ponction de foie est préconisée par Nicolle. Moins fidèle que la ponction de rate et exposant au même degré à la complication d'hémorragie péritonéale, la ponction de foie n'est pas recommandable.

Dans le tissu ganglionnaire

Tout comme la moëlle osseuse et la rate, le tissu réticulo-endothélial ganglionnaire est parasité par les *Leishmania*. Sa ponction se révèle simple, au cabinet même du praticien, étant donné sa situation superficielle et le manque d'inconvénients sérieux à sa piqure. Spagnoli l'avait conseillée en 1913 et Giraud a lui-même constaté sa facilité et sa fidélité. Mais les ganglions petits et mobiles occasionnent souvent des ponctions blanches sans parler des réactions douloureuses provoquées à ce moment-là. La pratique vétérinaire emploie couramment ce moyen d'investigation. Quant à la biopsie ganglionnaire de Cochran, nous ne l'avons jamais vu pratiquer.

Sur la muqueuse nasale :

J. Fraga de Azevedo, modifiant une méthode déjà appliquée par Castellani au Kala-Azar indien, puis par d'autres auteurs au Kala-Azar chinois et soudanais, a remis en pratique pour l'affection méditerranéenne un moyen simple de recherche des parasites : par raclage de la muqueuse nasale, en divers points, particulièrement sur le cornet inférieur. Trois essais pratiqués par nous-mêmes se sont révélés deux fois positifs. Méthode simple et inoffensive mais qui, comme la suivante peut prêter bien souvent à des erreurs d'interprétation.

Benhamou pratique, quant à lui, la méthode des frotti dermiques; d'après cet auteur, par simple scarification cutanée et étalement du suc dermique, on constaterait la présence du parasite avec une fréquence presque aussi grande que par la ponction splénique ! Giraud a toujours eu des résultats négatifs par cette méthode, bien que souvent les déchets cellulaires provenant du raclage de l'épiderme puissent causer des erreurs d'interprétation...

En effet, « nous n'avons jamais identifié le parasite que sur la vue de formes absolument conformes aux données classiques, c'est-à-dire présentant les trois caractéristiques suivantes :

- un corps protoplasmique arrondi ou ovale coloré bleu pâle par les méthodes type Giemsa,

- un noyau central ou périphérique coloré en violet,

- un blépharoplaste en forme de point ou de batonnet coloré en grenat et plus foncé que le noyau

Toute forme ne répondant pas à cette description a toujours été considérée par nous comme douteuse et insuffisante pour entraîner la conviction ».

La culture de *Leishmania Donovanii* sur milieu NNN (Novy, Mac Neal, Nicolle) à 20 ou 24°, utilisable dans les recherches de laboratoire (forte proportion de résultats positifs obtenus par Brahmachari) est peu pratique en clinique, étant donné sa lenteur et sa difficulté. En France, elle ne semble pas avoir donné d'ailleurs de résultats bien intéressants.

c) Séméiologie du Kala-Azar de l'adulte.

En France continentale et en Corse, les cas publiés à ce jour s'élèvent à une vingtaine environ. Le Kala-Azar atteint de préférence les adultes jeunes ; en effet les cas juvéniles sont les plus fréquents : de 15 à 25 ans ; mais on l'a observé même à l'âge de 66 ans.

Les signes cardinaux de la maladie sont calqués sur ceux de l'enfant (Romary — thèse en médecine — Marseille) et on retrouve la triade.

Fièvre irrégulière avec très courts accès pluriquotidiens et crises sudorales nocturnes.

Splénomégalie avec ou sans hépatomégalie.

Anémie intense et progressive, à laquelle se surajoute la pigmentation des téguments.

Nous ne reviendrons pas sur l'anémie ni sur la splénomégalie. Nous insisterons davantage sur la fièvre. Elle prend très souvent chez l'adulte jeune au début, une allure pseudopalustre : c'est le grand accès quotidien, vespéral, précédé de frissons intenses et qui se termine par une crise sudorale. Cependant il faut noter qu'il n'y a pas à l'inverse de ce que l'on voit dans le paludisme, de groupement tierce, quarte ou autre des accès.

Les téguments peuvent prendre une coloration chamois assez singulière, comparable au hâle solaire lorsqu'elle est très accusée sur les parties découvertes. Puis tout le corps participe à la mélanodermie (surtout la face, les faces d'extension des membres, les organes génitaux, les mamelons). On peut voir aussi des lésions à aspect de nodules ou de plaques dépigmentées, surtout chez les sujets guéris par un traitement stibié.

L'ascite, quoique phénomène rare, serait le signe d'une atteinte hépatique sérieuse (Elsnitz, Corona).

Ainsi les signes cliniques que nous avons mentionnés tout au long de ce chapitre, et surtout le trépied classique, accompagnés d'une formol leucogel réaction positive, d'une recherche des parasites microscopiquement positive, imposent le diagnostic de Leishmaniose Viscérale. Pour compléter les renseignements concernant le début de la maladie, il nous faudra nous enquerir, par un interrogatoire minutieux des conditions d'apparition de ce cas par « une enquête épidémiologique serrée ». Nous apprendrons ainsi si le sujet atteint a été en contact avec un animal sain ou parasité ou atteint de lésions cutanées.

La connaissance des signes de la Leishmaniose Viscérale permet à tous les praticiens de diagnostiquer cette affection à l'heure actuelle. Cependant on peut penser qu'elle fut classée, il n'y a pas si longtemps encore, en considérant l'anémie, une fièvre irrégulière, une légère hypertrophie du foie et de la rate, des ganglions, comme un syndrome banal chez l'enfant jeune. Car malgré tout le Kala-Azar passait pour être une affection relativement rare. Ne pensait-on pas à une bacillose discrète, à des poussées d'adénoïte à répétition chez un hérédo-syphilitique ? D'autant plus que les rémissions de la maladie pouvaient

inciter les médecins non avertis à poursuivre une thérapeutique inefficace. Le paludisme, la fièvre de Malte, les splénomégalias fébriles, les splénomégalias avec anémie ouvraient aussi de vastes champs de spéculation et P. Croizat, L. Revol ; R. Creyssel et P. Morel écrivent : « l'absence ou la rareté des *Leishmania* dans le myélogramme ou le splénogramme rendent parfois très difficile le diagnostic de Kala-Azar, dont la formule peut évoquer étrangement la réticulose histio-monocytaire. »

d) Evolution et complications du Kala-Azar non traité.

L'évolution du Kala-Azar non traité que nous évoquerons ici, nous retiendra peu ; en effet son évolution est presque toujours mortelle. Il y a une trentaine d'années, les sujets atteints mouraient dans le marasme ou bien alors succombaient à une affection intercurrente : bronchopneumonie, troubles digestifs, noma et hémorragies. Très rares ont pu être notées les formes frustes ayant évolué d'elles-mêmes vers la guérison.

Mais actuellement, mis à part les cas de mort subite (que l'on ne voit plus) le Kala-Azar évolue, bien traité, progressivement et en un temps plus ou moins long, vers la guérison. Aussi suivant l'âge distinguerons-nous :

— le Kala-Azar de l'adulte : son évolution est essentiellement chronique pendant des années et les cas vus tardivement guérissent aussi bien que les cas diagnostiqués précocement, sauf bien entendu si un processus cirrhotique n'est pas venu se greffer au niveau du foie compromettant la guérison,

— Le Kala-Azar de l'enfant : aiguë, cette évolution est rare, mais alors quelques semaines suffisent pour conduire à l'issue fatale et l'on comprend aisément l'importance que prend ici le diagnostic précoce ; passé un certain délai, l'évolution est irréversible et apparaissent les complications.

L'évolution subaiguë, particulière à l'enfant, se fait en quelques mois, en deux ans au maximum.

Les complications pouvant hâter la marche inexorable de la maladie, relèvent de :

— l'appareil pulmonaire : les signes de bronchite, de congestion pulmonaire, de bronchopneumonie, localisés électivement à la base gauche du poumon sont, sans aucun doute, liés à la maladie elle-même ; il faudra les différencier du cortège des signes de l'intolérance à la médication stibiée. Il va de soi que les grippes, les fièvres éruptives sont des facteurs aggravants.

— du syndrome hémorragique, pouvant survenir dans la période avancée de la maladie et se manifestant par du purpura, des hémorragies des muqueuses.

— des œdèmes qui, généralisés, conduisent à l'anasarque terminal.

— de l'hypotrophie et de l'hyperthermie assombrissant le pronostic.

— de l'appareil urinaire ; rare certes, mais visible sous forme d'œdèmes fugaces, de bouffissures de la face avec une azotémie normale et sans albuminurie.

Et suivant leur évolution, nous pouvons considérer :

— des formes aiguës : rares, spéciales aux nourrissons, durant au maximum 40 à 50 jours.

— des formes chroniques : durant 2 à 3 ans ;

— des formes légères, curables, frustes (Giraud) : où la splénomégalie peut exister seule ou associée à d'autres symptômes.

Suivant l'âge, nous distinguerons les formes de l'enfant et de l'adulte.

Suivant la répartition géographique, nous aurons :

— le Kala-Azar de l'Inde ;

— le Kala-Azar du littoral méditerranéen, etc...

Sans omettre les formes associées :

— Kala-Azar et fièvre boutonneuse ;

— Kala-Azar et paludisme, etc...

Mais la thérapeutique ne renonce à rien, et elle a raison. Tout lui est bon, puisqu'il s'agit de soulager et de guérir. Les produits chimiques, les principes tirés des plantes et des animaux, les agents physiques et mécaniques, les moyens psychiques, tout par elle est mis en œuvre et nous savons que nombre de ces remèdes, pourtant si disparates, se montrent efficaces s'ils sont bien employés et surtout si l'on n'attend pas de chacun d'eux autre chose que ce qu'il peut très exactement donner. Certains agents chimiques font merveille s'ils sont administrés de façon prudente et opportune. Ainsi la thérapeutique actuelle ne permet plus de voir ces terribles complications, car chaque jour, les chercheurs apportent leur contribution à la découverte de nouveaux composés dont l'action s'avère de plus en plus efficace, alors que la toxicité décroît pour être nulle pour certains produits.

CHAPITRE II



LES MEDICATIONS ANCIENNES ANTILEISHMANIENNES

LES MEDICATIONS ANCIENNES ANTILEISHMANIENNES

1^o Les essais de traitement.

Il y a quelques années, les guérisons du Kala-Azar étaient rares, car on employait contre lui la même médication que dans la malaria et la trypanosomiase et de plus les agents thérapeutiques, fort nombreux, n'étaient pas spécifiques. Les produits suivants furent tour à tour utilisés :

La quinine, sans action, même à fortes doses.

L'atoxyl ou amino-phénil-arsinate sodique contenant 37,69 % d'arsenic (Mausan, Nicolle et Mackie) aurait donné des guérisons.

Les arsénicaux ont donné des résultats peu encourageants avec le novarsénobenzol.

L'hectine ou benzo-sulfone-para-amino-phényl arsinate de soude (Nicolle et Laveran).

Le cacodylate de soude (action favorable sur la marche de la maladie.

Les sels de bismuth auraient concédé quelques guérisons complètes de Kala-Azar indien sous la forme de tartrate soluble de bismuth et de tartrobismuthate de sodium et de potassium (Trépol). Les sels courants ne donnèrent pas de résultats, à Nasso, en 1925.

Les sels de mercure : Pas de résultats.

La Vaccinothérapie : Pour Rogers de Calcutta donnerait une amélioration temporaire de l'état général, au moyen de staphylocoques morts ou vivants ou sensibilisés ou de Leishmania.

Il nous faut retenir les médications arsénicales parasitocides qui furent utilisées, il y a peu de temps encore, comme adjuvants de la cure spécifique, par les sels d'antimoine ou dans les cas de stibio-intolérance et de stibio-résistance.

2^o Avènements de la médication stibiée.

L'ANTIMOINE

Sa connaissance remonte loin dans l'histoire : Dioscoride, Galien, Pline mentionnent déjà ses propriétés purificatrices. Au xv^e siècle, le moine bénédictin, Basile Valentin, l'étudie et explique sans doute le nom qu'il porte, dû à « l'action funeste que ce corps aurait sur les moines qui étudiaient ses propriétés » ou bien est-ce uniquement la difficulté qu'on aurait à l'obtenir seul : anti-monos.

Après les remarquables travaux d'Ehrlich sur les composés organiques de l'arsenic, les chercheurs orientèrent leurs études sur les

mêmes dérivés de l'antimoine. En effet, les analogies entre arsenic et antimoine, tous deux métalloïdes, étaient bien connues. Les premières expériences thérapeutiques sur l'animal débutent avec de nouveaux produits, tels :

L'Émétique : Plimmer et Tomson, en 1907, signalèrent ses propriétés trypanocides.

Hornby, en 1912, l'emploie dans certaines Leishmanioses.

Laveran emploie un émétique d'aniline.

L'Anti Luétine de Tsu Zuria ou antimonio-bitartrate d'ammoniaque et de potasse.

La Kixiline ou émulsion de l'oxyde antimonieux employée dans la maladie du sommeil des rats.

Et, de ce stade d'expérimentation, ces produits complexes vont entrer en thérapeutique humaine.

Parallèlement à la médication arsénicale, la chimiothérapie antimonée établit une distinction entre les dérivés trivalents et pentavalents. Au début, on a cru que les composés antimoniés trivalents étaient plus actifs que les pentavalents ; certes, ils sont employés à dose moindre que ceux-ci, mais ils sont plus toxiques. A cette différence de toxicité s'en ajoute une autre ; leur spécificité est différente : l'antimoine trivalent s'attache particulièrement au traitement des bilharzioses et Brahmachari, par ses recherches, a montré que les antimoniaux aromatiques et pentavalents sont plus actifs dans le traitement du Kala-Azar que les trivalents.

LES SELS MINÉRAUX D'ANTIMOINE

L'antimoine utilisé sous forme de composé minéral est trivalent. Après Manson, qui fut le premier à préconiser l'antimoine comme traitement curatif de la Leishmaniose Viscérale. Vianna et Machado, en 1913, employèrent l'émétique de potasse dans les Leishmanioses cutanées de l'Amérique du Sud avec des résultats satisfaisants. Dès 1915, Di Cristina et Caronia reprirent ce produit pour l'appliquer en clinique infantile, guérissant ainsi quelques Leishmanioses. Et c'est avec cette méthode que Jemma et ses élèves, à Catagne, entreprirent leur expérimentation thérapeutique avec les résultats attendus. De même, Rogers, aux Indes, poursuivait ses essais. Les travaux de Di Cristina et Caronia conclurent que l'antimoine est spécifique de la Leishmaniose, que ses sels sont efficaces dans le traitement du Kala-Azar. Depuis, Mackie, Hume, Castellani, Brahmachari et bien d'autres répandirent ce mode de thérapeutique.

Les composés minéraux utilisés furent les suivants :

— *L'émétique de potasse* ou tartre stibié (essais de la méthode italienne), que nous signalons pour mémoire.

— *L'émétique de sodium* ou *Stibyal* (produit français de la Maison Specia, a été utilisé en France. C'est le tartrate double d'antimoine et de sodium.

Présentation : Ce sont des ampoules de 2 cc. dont la solution correspond à des taux de 2, 3 et 6 %.

Il contient 37,9 % d'antimoine. C'est un produit moins toxique et plus maniable que le précédent.

Voie d'administration surtout intraveineuse.

Doses : on débute par des injections de 2 cgr. et progressivement on atteint :

de 4 à 7 cgr. de 3 à 10 ans.

Rythme des injections :

tous les 2 ou 3 jours et même tous les 4 jours chez les insuffisants rénaux et les débiles.

Nombre d'injections par série : de 10 à 12.

Nombre total d'injections : de 10 à 40, les séries étant espacées de 3 semaines à un mois.

Dose totale injectée par série : de 1,20 gr. à 2 gr. chez l'adulte.

Résultats : guérisons obtenues par ce produit, tout comme le précédent.

Ces deux produits furent utilisés indifféremment par Thomson et Cushny avec la même efficacité dans le Kala Azar. Pour certain, le second serait plus efficace.

Plinner, Bateman et Brahmachari utilisèrent :

— *L'antimoine métallique à l'état colloïdal* à la place des émétiques. Cependant, la solution utilisée par voie intraveineuse, à la dose de 1 à 2 mg, est peu stable et s'oxyde rapidement. De plus, malgré les résultats intéressants obtenus en observant quelques précautions rigoureuses, on avait souvent des accidents immédiats d'intolérance. Aussi ce produit actif, dont le rôle, en France, fut de second plan, étant donné son manque de maniabilité, fût-il éclipsé par l'avènement de l'Uréastibamine.

LES COMPOSÉS ORGANIQUES ET SELS AROMATIQUES

Les composés organiques sont moins toxiques et plus maniables que les composés minéraux ; ce sont les sels de l'acide amino-phényl stibinique. L'antimoine y est en général pentavalent, cependant on trouve encore des *composés trivalents* tels que :

— *La Fouadine* ou *Néoantimosane* de Khalil, du Caire, dont le fabricant était la Maison Bayer. C'est l'antimoine pyrocatechine disulfonate de sodium.

Présentation : solution stable en ampoules scellées de : 1/2 cc., 1,5 cc., 5 cc.

Voie d'administration : intra-musculaire.

Doses :

— de 1 cc. à 1,5 cc. chez le nourrisson.

— de 1,5 cc. à 2,5 cc. jusqu'à 10 ans.

— de 1,5 cc. à 5 cc. et au delà chez l'adulte.

Le fabricant préconise 1 cc. pour 10 Kgr. de poids (enfant) comme dose maxima.

— 40 à 50 cc. pour un adulte de 60 Kgr. comme dose totale.

Rythme des injections : tous les deux jours.

Séries de 8 à 10 injections, les séries étant espacées de 3 semaines.

Résultats : excellents dans la bilharziose, mais ce produit ne semble pas avoir donné les résultats escomptés dans le Kala Azar.

— *L'Anthiomaline* ou stibio-thiomalate de lithium (Specia) ou 110 L.

Présentation : ampoules de 1 à 2 cc.; d'une solution à 6 %, 1 cc. de la solution contient 6 gr. de produit comportant 9,6 mgr. d'antimoine.

Voie d'administration : intramusculaire.

Doses : — de 3 à 6 et 9 cgr. chez l'enfant, soit 1/2 cc.; 1 cc.; 1,5 cc.

— de 1/2 à 12 cc. progressivement chez l'adulte.

Rythme des injections : tous les 2 jours.

Nombre d'injections par série : de 15 à 20.

Dose totale injectée par série :

1 gr. pour l'enfant.

4,25 gr. pour l'adulte.

Espacement des séries : 3 semaines à un mois.

Résultats : sur la Leishmaniose canine, succès pour Faure Brac ;

sur la Leishmaniose humaine, succès pour Nobécourt, Rathéry, Pieri, Sardou.

Fort nombreux sont les dérivés de l'antimoine pentavalent ; leur introduction dans le traitement du Kala-Azar représente un progrès important dans la thérapeutique de cette affection.

Nous retrouverons, pour mémoire, car ce sont bien souvent des produits abandonnés :

— *Le Stibosane*, qui annonce le Néostibosane.

— *La Stibamine* ou para-amino-phényl stibinate de sodium, précurseur de l'Uréastibamine.

— *Le Stibényl* ou para-acétyl-amino-phényl stibinate de sodium, contenant 34 % d'antimoine métallique, fabriqué par la Maison Heyden et découvert par Caronia.

Présentation : c'est une poudre jaune rosé que l'on doit diluer extemporanément.

Voies d'administration : intraveineux, mais aussi intramusculaire, cependant, même injecté profondément provoque de vastes abcès nécrotiques.

Doses : Giraud préconise de 3. à 5 cgr. jusqu'à 15 cgr. chez le jeune enfant.

— jusqu'à 20-30 cgr. jusqu'à 10 ans.

— jusqu'à 50 cgr. chez l'adulte.

Rythme des injections : tous les deux ou trois jours.

Nombre d'injections par série : une seule série jusqu'à guérison complète, sans interruption de traitement, sauf si intolérance. 10 injections parfois suffisent pour obtenir la guérison.

Ce produit n'est plus fabriqué en raison de sa toxicité, bien que ses résultats aient été encourageants.

Autres antimoniés fabriqués par la Maison Heyden :

— *Le chloro-acétyl-amino-phényl stibinate de soude* ou préparation n° 471, poudre contenant 30,5 % d'antimoine, soluble dans l'eau.

— *L'Antimonyl Stibényl* ou préparation n° 483: Plus efficace que le Stibényl, mais encore plus toxique. Ce produit a été essayé par Nasso, par la voie intramusculaire, avec les inconvénients signalés ci-dessus.

— *Le Néostam* de Henry (Maison Willcome et Cie) ou glucoside azoté du para-amino-phényl stibinate de soude, a été essayé par notre Maître. Il serait moins toxique que le tartre stibié ; il contient 4 % d'antimoine.

Voie d'administration : intraveineux, après avoir eu soin de tiédir la solution.

Doses : on débute par 10 cgr. de produit et progressivement on atteint 20 cgr.

Rythme des injections : tous les deux jours. Une cure complète durerait un mois, soit 15 injections.

— *Le Stibional* est une préparation italienne dans laquelle 1 cc. du produit contient 18 mgr. d'antimoine. Lereboullet, Chabrun et Blaise l'ont utilisé avec succès.

— *La stibio-thio-propanol sulfonate de sodium*, préparé par la Maison Lumière, est un thio dérivé métallique préconisé par Jean Pieri et Lavalette (thèse en médecine, Marseille 1939), dans le Kala-Azar, étant donné ses bons résultats dans la bilharziose humaine et la leishmaniose canine.

— *Le Solustibosan* ou hexonate de l'antimoine pentavalent, semblable au Néostibosane, contient 27 % d'antimoine métallique.

Les auteurs hindous l'ont expérimenté sur le hamster et avec succès chez l'homme. Peu toxique, il s'élimine plus facilement que les antimonies précédents.

Voie d'administration : intramusculaire ; semble de peu de risque aux :

Doses : de 20 cgr. par jour ; on débute en tâtant le terrain.

Nombre d'injections par série : de 10 à 12.

Ce produit n'a pas été utilisé en France.

Les produits suivants ont été employés fréquemment dans notre Clinique Médicale Infantile, aussi nous y attarderons-nous davantage que pour les composés précédents.

— *Le Néostibosane* (Maison Bayer) ou préparation n° 693 B. C'est le para-amino-phényl-stibinate de diéthylamine, composé stable, de toxicité très réduite et rapidement éliminé. Il contient 42 % d'antimoine pentavalent.

Présentation : c'est une poudre gris jaune qu'il faut diluer extemporanément dans de l'eau distillée et à froid ; cependant la solution doit être utilisée rapidement car elle ne se conserve pas longtemps. Son taux est variable, mais il vaut mieux utiliser la solution à 25 % car elle est isotonique.

Voie d'administration : la voie idéale est la voie intraveineuse, cependant comme la solution est peu toxique, on peut aussi l'injecter par voie intramusculaire ; toutefois les abcès peuvent se manifester comme avec les autres produits mais avec une moindre fréquence. Par cette voie, il faut craindre les risques d'accumulation.

Doses : la maison préconise :

— dose maxima chez l'enfant, 1 cc. pour 10 Kg. de poids ;

— chez le jeune enfant jusqu'à 4 ans : débiter par 5 cgr. pour atteindre 10 cgr ;

— chez l'adulte, débiter par 5 cgr. pour atteindre 20 ; 30 ; 40 cgr.

Par cette méthode, Giraud a obtenu des déboires, aussi avons-nous fait chez le

- nourrisson, au début, 5 cgr. pour les deux premières injections. et 10 cgr. pour les autres ;
- chez le nourrisson débile, commencer par 2 à 3 cgr. ;
- chez l'adulte, de 10 cgr. à 40 cgr.

Présentation commerciale :

Boîte pour adulte contenant 10 ampoules :

de 1,5 cc. à 8 cc. ;

soit 1 ampoule de 1,5 cc.

1 ampoule de 3,5 cc.

8 ampoules de 5 cc.

Boîte pour enfant :

1 ampoule de 0,5 cc.

1 ampoule de 1,5 cc.

8 ampoules de 3,5 cc.

Cependant Giraud préconise des séries comprenant de 10 à 14 injections.

Rythme des injections : 3 fois par semaine.

Espacement des séries : 3 semaines à un mois, pendant lequel on emploie la thérapeutique adjuvante.

Le nombre total d'injections nécessaires s'est échelonné de 10 à 72.

Les doses totales utilisées de 98 cgr. à 7,70 gr.

La durée du traitement a été de un à dix mois.

Le nombre de séries pour éviter les rechutes doit être de trois au moins.

Résultats obtenus : indiscutables avec 86 % de guérisons.

— *L'Uréastibamine* ou dérivé uréique de l'acide para-amino-phényl stibinique de fabrication anglaise, découvert par Brahmachari. Ce produit s'est montré supérieur à tous les autres jusqu'à ces dernières années. Les premiers essais furent publiés, en 1922, par Brahmachari, puis repris par les médecins hindous : Short, Sen, Banerjee, Kapur en 1923. En France, les résultats obtenus furent remarquables, malgré l'impossibilité d'obtenir cette spécialité légalement.

Présentation : c'est une poudre gris-rose, qui se dissout extemporanément dans l'eau distillée à un taux de 5 %. C'est un corps stable.

Voie d'administration : n'étant pas en solution isotonique, le produit doit être strictement injecté intraveineux, car il donne des escarres.

Doses ; la dose tolérée est 7 fois supérieure à celle du tartre stibié ou Stibyal et il est ainsi moins dangereux.

— chez le nourrisson, débiter par 1 cgr. pour atteindre progressivement de 3 à 5 cgr.

— chez l'enfant de plus de 2 ans, de 3 cgr. atteindre 5, puis 10, puis 15 cgr.

— chez l'adulte de 5 cgr. augmenter jusqu'à 10, 15, 20 cgr. (les auteurs s'accordent à ne pas dépasser cette dose).

Rythme des injections : tous les deux jours.

Nombre d'injections par série : 12.

Espacement des séries : 3 semaines à un mois.

Le nombre total d'injections nécessaires varie de 12 à 32.

La dose totale reçue s'échelonne de 75 cgr. à 3 gr. 05.

La durée du traitement peut aller d'un mois à 5 mois.

Les années d'épreuve passées nous privant de tout composé antimoné, notre Maître expérimenta, en Clinique Infantile, un produit vétérinaire que Launoy employait dans la trypanosomiase humaine.

— *Le Pentastib* ou amino-phényl stibinate de méthylglucamine, fabriqué par la Maison Spécia.

Présentation : ce sont des ampoules destinées à l'usage vétérinaire de 25 et 50 cgr. La solution est préparée extemporanément dans de l'eau distillée. Launoy employait une solution isotonique à 12 gr. 50 % en dissolvant 25 cgr. de poudre du produit dans 2 cc. d'eau distillée, 50 cgr. dans 4 cc., etc... Bien entendu, on peut concentrer le produit en solution si on le veut.

Voies d'administration : bien que chez le chien la voie intramusculaire ne semble pas avoir donné d'accidents, nous ne l'avons employé que par voie intraveineuse, les escarres étant de règle si l'injection n'est pas poussée strictement dans la veine.

Doses : chez le nourrisson, de 2 cgr. à 3, 4, 5 et 10 cgr.

— chez l'enfant de plus de 5 ans, de 5 cgr. à 10, 15, 20 et 30 cgr.

— chez l'adulte, de 5 à 10 cgr. à 30 cgr., dose que nous n'avons pas dépassée.

Rythme des injections : 3 par semaine.

Nombre d'injections par série : 10 à 15 injections, chaque série étant espacée de 3 semaines à un mois.

Nombre total d'injections nécessaires : de 25 à 75.

Dose totale reçue : 1 gr. 50 à 15 gr.

Durée du traitement : 2 mois à un an.

Pour éviter les rechutes faire au moins trois séries.

Résultats statistiques de Giraud : 75 % de guérisons, mais ce produit donne, aussi fréquemment que les autres antimonés, des phénomènes d'intolérance stibiée.

VOIES D'INTRODUCTION

DES SELS D'ANTIMOINE DANS L'ORGANISME

La voie buccale de Castellani, mal supportée par un estomac fragilisé, est de peu d'efficacité.

La voie rectale de Saha, amenant une irritation douloureuse, n'est pas employée.

Les onctions cutanées dans la région splénique de Rogers.

Les injections sous-cutanées de mises dans les laboratoires ne nous retiendront pas.

Seules les voies parentérales ayant fait leurs preuves doivent être envisagées. Ainsi, il était établi, jusqu'à ces derniers temps, que le traitement vraiment efficace de la Leishmaniose Viscérale ne pouvait avoir lieu que si l'on utilisait la voie intravéineuse. De cette façon, on avait le minimum d'accidents locaux et généraux et le maximum d'action. (Lloyd, P. Giraud, d'Elsnitz). En effet, les solutions de produits employées par la voie intramusculaire, caustiques pour les tissus, occasionnaient assez souvent des douleurs intolérables au point d'injection

et de vastes abcès nécrotiques avec décollements musculaires. Les injections intraveineuses utilisaient les

— Veines du pli du coude :

— La jugulaire externe.

ELIMINATION DES COMPOSES STIBIES

Comment recherche-t-on l'antimoine ?

Les méthodes de dosage de l'antimoine sont complexes et très difficiles à réaliser en clinique. Elles sont, de plus, peu courantes et délicates. Il en existe plusieurs.

Certains utilisent l'appareil de Marsh : tous les sels d'antimoine, dans cet appareil, donnent des taches métalliques qui, traitées par l'acide azotique, forment, avec l'hydrogène sulfuré, après évaporation à sec, le précipité rouge orange caractéristique du sulfure d'antimoine. Sb_2S_3 . C'est un mélange de Sb_2S_3 et S.

De même, on peut mettre en évidence les antimoniates grâce au précipité blanc qu'ils donnent avec l'azotate d'argent ; ou bien, encore, on met tout d'abord en présence H_2S et sels d'antimoine, ce qui donne un précipité de sulfure d'antimoine, qui, en présence d'acide azotique, est oxydé et forme un précipité d'oxyde d'antimoine Sb_2O_3 . C'est ce précipité que l'on pèse.

La presque totalité des produits antimoniés injectés dans l'organisme est éliminée dans les urines surtout, beaucoup moins par les fèces. Il n'y en aurait pas dans la sueur, la salive, le lait (Khalil). L'antimoine se trouve dans ces émonctoires, urines et fèces, sous forme de combinaison avec les substances organiques qu'ils contiennent. Toute analyse ayant pour but de rechercher l'antimoine aura, comme première phase obligatoire, la destruction de la matière organique qui se pratique classiquement au moyen du chlore naissant. Les travaux de Bisquerra l'ont amené aux conclusions suivantes :

On retrouve les composés antimoniés dans les urines sous forme de combinaisons avec les substances azotées. L'antimoine, libéré après destruction de la matière organique, est retrouvé soit, sous forme métalloïdique, soit sous forme d'oxyde d'antimoine. Une simple pesée donnera le résultat recherché, compte tenu des erreurs dues aux impondérables de la méthode.

Quels sont les facteurs qui interviennent dans l'élimination de l'antimoine ?

Avec nos prédécesseurs, nous distinguerons les facteurs liés à :

— *L'état du terrain* : Un sujet débile, un état cachectique sont favorables à une accumulation du produit stibié par défaut d'élimination. Dans cet organisme, le rôle antitoxique du foie fait presque défaut, car la cirrhose détruit le lobule ; les reins, dont les cellules nobles sont lésées, n'assurent plus leurs fonctions d'élimination.

— *La voie d'injection du produit* : Mallardi a montré que, par voie endoveineuse, la substance antimoniale est éliminée environ en trois à quatre jours, chez un enfant dont le terrain est celui que nous

venons de décrire, c'est-à-dire chez un enfant gravement atteint dont le foie et le rein sont fonctionnellement touchés. Il en va autrement chez un enfant sain, dont l'élimination serait presque complète en 48 heures.

Les injections dans le muscle sont lentement éliminées, aussi faudra-t-il tenir compte de ce facteur temps dans le traitement par séries d'injections.

Quelles sont les variations de l'élimination dans le temps ?

Après injection d'une dose unique, le premier jour, élimination rapide, 40 à 80 pour cent du produit.

Les 2^e et 3^e jours, élimination lente, 6 à 1 pour cent du produit.

Les jours suivants, excessivement lente, à l'état de traces difficilement décelables qui continuent à être éliminées plus d'un mois (46 jours après leur introduction dans l'organisme pour Brahmachari et Sen).

— Le rythme des injections ;

— Les doses injectées ;

— Le nombre des injections.

Le mode d'élimination est différent, suivant qu'il s'agisse de doses répétées au lieu d'une dose unique.

Pour Mallardi :

Doses répétées injectées = élimination retardée.

Injection unique = Antimoine en majeure partie éliminé en deux à trois jours, après l'arrêt du traitement.

Pour Brahmachari et Sen :

1^{re} injection = élimination rapide.

2^e et 3^e injections = élimination ralentie.

Puis, lorsque le taux de l'antimoine, dans l'organisme, atteint une « concentration limite maxima », accélération brusque de l'élimination. Après l'interruption du traitement, l'élimination se ralentit considérablement.

— L'espacement des injections, l'intervalle libre entre les séries interviennent aussi dans l'élimination, mais d'une façon moins nette et plus lointaine. Si le produit est d'élimination lente, si les injections sont trop rapprochées, on aboutit rapidement à l'accumulation. D'ailleurs, lorsque la dose retenue de produit antimonié est inférieure à la dose toxique et qu'il y a accumulation du produit, nous sommes dans les meilleures dispositions pour remporter un succès thérapeutique. D'autre part, si les injections sont trop éloignées, nous pouvons alors observer des phénomènes de stibiorésistance. Mais il faut se souvenir aussi que les injections intramusculaires répétées peuvent aboutir à une accumulation locale du produit, qui, à un moment donné, va se trouver libéré en masse dans l'organisme et pourra occasionner des accidents sérieux. Aussi, quel que soit le produit employé, et nous ouvrons là un paragraphe comparatif concernant l'élimination des différents produits stibés utilisés à ce jour, il faut, avec une extrême attention, surveiller les réactions de nos malades, pour éviter, comme

nous le verrons plus loin, les accidents parfois non négligeables dont ils sont l'objet.

Influence de la nature du produit

— *Composés minéraux* : Elimination très lente. Emétique de potasse retrouvé dans les urines : 1/15^e de ce sel le premier jour ; 1/4 les sept jours suivants; des traces indosables 46 jours après une dose unique.

— *Composés organiques* :

Fouadine : S'élimine lentement (expérience de Khalil).

Anthiomaline : Elimination rapide, achevée en trois jours, après une dose unique.

Néostibosane (Boyd et Roy).

Uréastibamine (Brahmachari).

Leur élimination serait de 30 à 40 % le premier jour ; 6 % le second ; variable les jours suivants, selon les auteurs, mais à l'état de traces, qui subsisteraient toutefois dans les urines, trois semaines après une injection unique.

Solustibosan : S'éliminerait le plus rapidement. Weisse, chez le chien, trouve : 80 % dans les urines le premier jour ; 1 % les jours suivants.

Pentastib : Tendance à l'accumulation marquée et stibio-intoxication fréquente.

ACCIDENTS ET INCIDENTS

Accidents locaux

Ils découlent de la voie d'administration :

— La thrombosclérose des veines ;

— Les escarres par injection périveineuse du produit ;

— Les abcès, surtout lors des injections intramusculaires, fréquents, même avec des solutions isotoniques. Les solutions employées des produits antimoniés, caustiques pour les tissus, provoquent, en leur point d'injection, des douleurs intolérables et de vastes abcès nécrotiques, avec décollements musculaires.

De plus, que ce soit au pli du coude, à la jugulaire externe, à la temporale ou ailleurs, les injections endoveineuses ne sont pas d'une grande facilité chez le nourrisson. Le sinus longitudinal supérieur, la veine fémorale ne peuvent pas admettre l'administration de solutions caustiques sous peine de terribles accidents et il faut regarder uniquement ces voies comme lieux de transfusion sanguine.

Toxicité de l'antimoine

Expérimentalement, la toxicité de l'antimoine introduit à trop forte dose dans l'organisme, provoque des troubles physiologiques. Aux doses élevées, il lèse le foie et les reins dont il détruit les cellules nobles. Les facteurs de toxicité dépendent :

— *Du produit injecté* : En particulier, pour chaque produit, la dose toxique est déterminée. La nature, la dose injectée, le mode d'administration du médicament entrent en jeu.

— *De l'organisme* : Avec l'état des organes excréteurs et des organes fixateurs.

L'antimoine peut agir de deux façons : Injecté en une dose unique et massive, on obtient alors une intoxication rapide ; ou bien des doses répétées injectées provoquent une intoxication lente.

L'intoxication rapide se caractérise par une action nette sur le bulbe, par sa répercussion sur le centre du vague et par lui sur l'appareil respiratoire, la régulation thermique, l'appareil circulatoire (troubles du rythme respiratoire et circulatoire). On note aussi des manifestations digestives.

Pour Madisson et Squier, l'antimoine favoriserait l'agranulocytose dans le Kala-Azar.

Injecté à une dose unique, l'antimoine provoquerait une leucopénie régulière et précoce, puis suivrait une légère lymphocytose dans les 24 heures (Sievert et Delius).

Les injections répétées pour Launoy et Lagodsky seraient génératrices d'une hypoglobulie légère où le taux de l'hémoglobine serait largement abaissé, de même que la valeur globulaire et d'une poussée réticulocytaire qui est un bon signe de régénération.

Nous ne mentionnerons que très brièvement les accidents généraux immédiats, liés au temps mis pour l'injection, à l'horaire des repas, à la position du sujet, etc...

En résumé, les troubles occasionnés par l'antimoine sont objectifs par :

- Des manifestations pulmonaires,
- Des manifestations thermiques,
- Des manifestations circulatoires,
- Des manifestations sanguines.

Accidents généraux

Ils sont de trois ordres :

- Résistance au traitement,
- Stibio-intoxication,
- Stibio-intolérance.

RÉSISTANCE AL TRAITEMENT ANTIMONIÉ

Certains sujets atteints de *Leishmaniose viscérale* ne réagissent pas au traitement antimoné ; cette inefficacité spéciale au traitement est rare et reconnaît parfois une erreur de thérapeutique.

On distingue deux formes de résistances :

— *La résistance primitive*, exceptionnelle, que l'on explique ainsi : « incapacité constitutionnelle ou consécutive à la déchéance de l'organisme » à fixer l'antimoine.

« Organes hématopoïétiques ne pouvant fournir l'effort de régénération sanguine nécessaire à la guérison et le médicament produit un effet toxique sans arriver à stériliser l'infection ».

— *La résistance secondaire* : Elle est tardive.

Après un traitement mal réglé, avec un composé peu actif, avec des doses faibles, des injections trop espacées, des séries interrompues, Il semble y avoir mithridatisation du parasite comme dans toute affection parasitaire.

En présence d'un rein fonctionnellement déficient, d'un abaissement du seuil de toxicité du produit, d'une intolérance au médicament.

STIBIO-INTOXICATION

Nous appelons phénomènes d'intoxication par opposition aux signes d'intolérance, les manifestations survenant « proportionnellement aux doses employées et qui sont identiques pour une même substance avec des sujets différents » (Tzanck). De plus, elles sont d'installation progressive.

Par ordre de fréquence, on peut observer :

— Une hyperthermie élevée, d'allure pseudo-palustre, pouvant exister comme seul signe d'intoxication.

— Une atteinte importante de l'état général avec adynamie et pâleur intense, signant une déglobulisation importante.

— Une toux coqueluchoïde, à prédominance nocturne, avec quelques rales de congestion des bases, surtout à gauche, découverts à l'auscultation.

— Des vomissements, de la diarrhée.

— Des hémorragies muqueuses (épistaxis surtout), des ecchymoses spontanées.

— Des douleurs rhumatoïdes articulaires, des éruptions cutanées diverses se surinfectant facilement.

— Des gangrènes amygdaliennes ou buccales rarement.

— De l'oligurie avec oedèmes, signes d'insuffisance rénale fonctionnelle.

— Une recrudescence de l'hépto-splénomégalie, qui semblait s'améliorer.

— Très rarement des signes hépatiques avec ictère et urobilinurie, avec anémie accrue, leucopénie très importante et parfois agranulocytose.

Ces phénomènes apparaissent le plus souvent à la fin d'une cure, étant donnée la quantité d'antimoine dans l'organisme et signent les manifestations de la stibio-intoxication.

Ceci tient aux doses injectées trop importantes, car il faut aller vite pour atteindre la « capacité antimonée optima active » et éviter l'accoutumance du parasite ainsi que l'intolérance acquise de l'organisme. Cependant, le sujet présentant un seuil de toxicité abaissé, un rein déficient, est favorable à ces accidents. De plus, la voie intra-veineuse utilisée peut être aussi une cause mineure.

Cependant, il faut tenir compte, en premier lieu, de la composition chimique du produit employé ; comme nous l'avons dit, il existe

pour tout produit une dose minima curative et une doxe toxique. On comprend très bien qu'un produit sera d'autant plus maniable que les doses ci-dessus seront les plus éloignées ; on aura alors une marge de sécurité importante.

Les sels minéraux, présentant une marge de sécurité peu étendue, il fallait prudemment se maintenir à des doses moyennes, en prenant bien soin de faire les injections assez espacées et les séries courtes, car l'élimination en est lente.

Les sels aromatiques, quant à eux, sont bien moins toxiques que les sels minéraux, mise à part la Fouadine. Le Pentasib, lui, est moins toxique que la Fouadine, mais plus toxique que le Néostibosane, qui l'est moins que l'Uréastibamine : celui-ci serait 13 fois moins toxique que les composés minéraux.

Les signes de stibio-intoxication sont d'installation progressive ; par contre imprévisible est l'apparition des manifestations de stibio-intolérance.

STIBIO-INTOLÉRANCE

Elle est brutale ; elle peut survenir après l'administration de doses trop importantes, mais surtout lors des premières injections, même très minimes. Ces accidents ne sont pas proportionnels aux doses injectées de médicament ; elles sont variables pour un même produit et le facteur individuel joue un rôle primordial.

Par quels signes se caractérise-t-elle ?

— *L'hyperthermie* : C'est une élévation brusque de la température observée parfois à la première injection lorsque le traitement est fait à trop forte dose, sans tâter la tolérance du sujet. Bien entendu, les signes sont plus importants si la voie endoveineuse est utilisée ; on décrit alors une crise qui serait comparable à la crise nitritoïde des arsénobenzènes.

— *Les accidents respiratoires* : C'est la toux coqueluchoïde, tenace qui apparaît tout de suite après l'injection ou quelques heures après et qui peut s'accompagner de cyanose du visage et de dyspnée. La dyspnée signe l'atteinte du noyau du vague et s'accompagne, elle aussi, d'autres manifestations pulmonaires : râles sous-crépitaux fins des deux bases pulmonaires à l'auscultation. D'autre part, Brahmachari et Giraud ont signalé la possibilité d'apparition et le développement de congestions pulmonaires sous la dépendance du traitement.

— *Du point de vue digestif*, ce sont les vomissements répétés, tenaces, incoercibles, reconnaissant, comme l'hyperthermie et la dyspnée, une origine bulbaire et accompagnés de diarrhée.

— *Accidents circulatoires* : Tachycardie, lipothymie, avec pâleur extrême, faiblesse du pouls, céphalées.

— *Accidents cutanés* : Eruptions bulleuses, pemphigus (Poinso), prurigo strophulus.

— *Accidents hémorragiques* : Purpura.

— *Les douleurs* (Brahmachari), abdominales et vagues, soit hépatiques ou spléniques, lombaires ou bien douleurs rhumatoïdes (articulaires), avec ou sans oedème des extrémités.

Tous ces signes se groupant entr'eux et atteignant plus ou moins rapidement une certaine intensité, peuvent permettre de décrire :

— *Une forme grave*, très rare, de pronostic redoutable, se terminant par la mort, où l'on retrouve hyperthermie tenace, avec vomissements répétés toujours, diarrhée et subictère souvent.

— *Une forme bénigne*, plus souvent rencontrée, surtout lors de l'utilisation de la voie endoveineuse. Ces accidents sont de courte durée et isolés en cours de traitement. Ils se manifestent par une hyperthermie de courte durée, une toux coqueluchoïde, une congestion ou cyanose de la face, des vomissements, de la diarrhée ; en somme, peu de différence avec une crise nitritoïde.

Suivant le moment d'apparition dans le temps, on pourrait reconnaître une forme :

— *Précoce ou primitive* : Au début de la maladie, à différencier de la phase négative du traitement ; celle-ci reconnaît une exacerbation de tous les signes de la maladie durant quelques jours, puis détente. Il faut alors diminuer les doses et les espacer.

— *Tardive ou secondaire* : En cours ou à la fin du traitement. Elle reconnaît pour causes des doses trop fortes, une augmentation trop rapide ; il faut alors diminuer.

— *Forme retardée* : Après l'injection, de 24 à 48 heures, injection le plus souvent intramusculaire.

Aussi, comprend-on que, devant ces accidents, il ait fallu arrêter la cure antimonlée ou bien la diminuer dans ses doses, espacer ses injections. Et, de ce fait, les *causes d'échec* de la médication stibiée étaient liées, soit à l'intensité de l'infection leishmanienne,

— *Soit à l'ancienneté du cas*,

— *Soit au terrain* : Hypotrophie, débilité, rachitisme, hérédosyphilis, hypofonctionnement ou élévation du seuil rénal,

— *Soit à l'apparition d'une affection* intercurrente. Certaines cependant, comme l'ont montré Giraud et Poinso, par leur rôle pyrétogène et stimulant sur la leucopoïèse, peuvent être d'un heureux effet, mais l'influence nettement défavorable prime tout d'abord, lorsque l'affection est chronique et du type syphilis ou tuberculose. De toute façon, mise à part l'action immédiate sur l'affection leishmanienne, on peut dire que toute infection surajoutée est un élément fâcheux pour le pronostic, car elle oblige le thérapeute :

— A suspendre le traitement spécifique (provisoirement certes), d'où perte de temps et risques de stibio-résistance.

CHAPITRE III

* *
*

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE.

TRAITEMENT D'APPOINT.

TRAITEMENT ADJUVANT.

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

La prophylaxie est d'abord individuelle puis générale.

Prophylaxie individuelle.

Elle vise l'homme malade. Bien que l'accord ne soit pas complet concernant la contagion d'homme à homme, la fréquence avec laquelle les parasites sont éliminés par le mucus nasal rend possible la contagion directe de la maladie. Aussi conseillerons-nous prudemment de ne point laisser les enfants approcher de trop près les malades, tant que les prélèvements montreront des leishmania dans la muqueuse nasale et les émonctoires.

Prophylaxie générale.

Elle concerne les réservoirs de virus et les agents de transmission

— *Les réservoirs de virus* : Le chien doit être incriminé, surtout auprès de la population de nos banlieues et le public sera instruit dans ce sens par des conférences populaires d'hygiène. Ainsi, on parviendra à dépister les chiens malades, atteints de lésions cutanées ou viscérales de la maladie. Alors, le traitement de ces animaux du milieu familial ou l'abattage des chiens errants pourra être entrepris. De toute manière, il faudra informer les parents, du danger que courent les enfants à jouer avec les chiens, en indiquant surtout que l'évolutivité cachée, sans manifestations cliniques, chez des chiens semblant sains et pourtant infestés, est chose courante, comme le montrent les épreuves de Laboratoire.

— *Les agents de transmission* sont des insectes propageant la maladie du chien à l'homme. Il faudra tout particulièrement s'attacher à détruire ces insectes ou à empêcher leurs piqûres.

La moustiquaire ne sera pas d'un grand secours contre le phlébotome, insecte nocturne, et il faudra supprimer les gîtes larvaires durant la belle saison, grâce aux solutions de D.D.T. ou poudres larvicides.

La tique et le poux du chien seront détruits grâce à des brossages et savonnages répétés, des applications de crésyl, de térébenthine, de benzine, de pétrole, de D.D.T. ; de même faudra-t-il tenir très propre les niches et dépister la tique dans les failles des murs décrépis où elle se retranche aisément et où, seule, la lampe à souder peut agir efficacement.

TRAITEMENT « D'APPOINT »

Bien que notre travail ait surtout pour but de montrer les avantages réels et nombreux d'un nouveau produit antimonie récemment créé (2168 R.P. ou Glucantime), nous ne saurions passer sous silence

un composé non stibié, utilisé fréquemment par nous depuis 1942 et mis à notre disposition par les mêmes établissements de fabrications pharmaceutiques et chimiques. Ce produit fit merveille lors de l'absence de dérivés antimoniés et, durant quelques années, il conduisit, à lui seul, le malade vers une guérison sûre et encore confirmée. Ce produit est particulièrement étudié dans la thèse en médecine de Mme Guerrini, Marseille, 1948.

Nous n'en dirons que quelques mots brièvement.

La Diamidine ou *M.B. 800*, est le dichlorhydrate de 4-4 diamidino diphénoxyptane.

Composition : produit organique ne contenant pas d'antimoine ; il appartient à la classe des Diamidines avec :

— le 4-4 diamino stilbène ou MB. 744.

— le 4-4 diamino diphénoxypropane ou M.B. 782.

Présentation : ce produit se présente en ampoules de 5 cc., contenant 100 mgr. de Diamidine en poudre.

On dissout cette poudre extemporanément dans 5 cc. d'eau distillée. Après brassage du mélange on obtient une solution homogène. On a ainsi les égalités suivantes :

1 cc. de solution = 20 mgr. de DIAMIDINE (donc solution à 2 %).

Voies d'utilisation : produit parfaitement bien toléré par la voie intramusculaire ; n'a jamais provoqué d'abcès ; seuls peuvent persister des nodules lents à se résorber dans les jours qui suivent ; parfois on peut noter une douleur locale assez importante et un léger saignotement au point d'injection.

Posologie : le fabricant conseille d'employer les doses suivantes :

1 mgr. 5 à 2 mgr. par kilo de poids en pouvant augmenter à 2 mgr. 5 à 3 mgr. Dans nos observations, nous avons rarement dépassé ces doses ; cependant la tendance actuelle est de pratiquer la posologie suivante :

— jusqu'à 2 ans : 10 mgr. $\times$ 2 ; 20 mgr. $\times$ 3 ; 30 mgr. $\times$ 4 ; 40 mgr. $\times$ 6.

— de 2 à 6 ans : 10 mgr. $\times$ 2 ; 20 mgr. $\times$ 2 ; 30 mgr. $\times$ 2 ; 40 mgr. $\times$ 4 ; 60 mgr. $\times$ 5.

— de 6 à 10 ans : 20 mgr. $\times$ 2 ; 40 mgr. $\times$ 2 ; 50 mgr. $\times$ 2 ; 60 mgr. $\times$ 2 ; 80 mgr. $\times$ 7.

— adultes : on peut aller jusqu'à 100 mgr. de produit.

Ainsi, nous faisons actuellement de 12 à 15 injections intramusculaires de produit à la dose de 1 à 5 cc., suivant l'âge et le poids du sujet.

Rythme des injections : de préférence trois par semaine.

Nombre d'injections par série : de 12 à 15 et dans chaque série premières doses répétées deux ou trois fois. Les doses ultimes peuvent être dix fois répétées.

Espacement des séries : la toxicité du produit étant presque nulle, nous l'intercalons entre deux séries de GLUCANTIME, comme traitement d'appoint. Ou bien encore peut précéder une série antimonlée dans un cas grave, un taré, un débile.

— Le nombre total d'injections nécessaires, la dose injectée, la durée du traitement sont très variables.

— On n'a jamais observé d'accidents toxiques aux doses thérapeutiques employées (à noter cependant une parésie sciatique passagère chez un enfant, à la suite d'une injection — un peu basse — de Diamidine.

— Ce produit aurait une action eutrophique générale, comme le montrent les courbes de poids des enfants traités.

— *La Lomidine* ou 2512 R. P. ou diméthane sulfonate 4-4' diaminodiphénoxyptane.

Ce corps appartient à la classe des diamidines.

Présentation : c'est une poudre blanche, à reflets rosés, d'odeur légèrement butyrique, soluble dans l'eau. La solution aqueuse à 2 % est limpide et de pH acide (4,3).

C'est un produit très hygroscopique, l'ampoule ouverte absorbe 7 à 8 % d'eau.

Les ampoules matras sont de 5 cc. et se présentent sous deux formes :

— ampoules contenant 128 mgr. de mélange poudre correspondant à 100 mgr. de dichlorhydrate.

— ampoules contenant 1 gr. 28 de poudre correspondant à 1 gr. de dichlorhydrate.

Au moment de l'emploi, on dilue la poudre dans 5 cc. d'eau distillée tiédie pour obtenir une solution à 2 %. Les solutions doivent être utilisées le plus rapidement possible après leur préparation.

Voie d'introduction : il est permis de pratiquer les injections endoveineuses, mais surtout injecter dans le muscle.

Posologie : elle serait identique à celle de la DIAMIDINE.

Résultats : encore au stade de début d'expérimentation ; cependant on peut dire que ce médicament semble plus difficile à manier que la DIAMIDINE.

Quoiqu'il en soit, le traitement d'appoint peut se convertir en traitement spécifique et être d'un grand secours, lorsque le traitement stibié doit être remis à plus tard.

TRAITEMENT ADJUVANT

Nous devons avoir en vue l'âge de nos malades, qui, dans nos régions, sont surtout des nourrissons et des enfants, donc particulièrement aptes à contracter diverses affections contagieuses dans nos centres hospitaliers. C'est dire que leur hospitalisation n'est pas souhaitable, mais alors se pose le souci de la surveillance médicale attentive en ville.

En général, le traitement spécifique, associé à une alimentation rationnelle, suffisent à modifier heureusement la plupart des symptômes de la maladie leishmanienne, étant, bien entendu, que la médication d'appoint doit aussi entrer en jeu, comme complément de la thérapeutique stibiée.

L'antimoine, nous n'avons pas besoin d'y revenir, est le médicament spécifique de la Leishmaniose Viscérale, mais les moyens de défense de l'organisme parasité seront stimulés pour présenter le maximum de résistance à l'envahissement de la protozoose.

Peu toxique, le produit antimoné 2168 R.P. ou Glucantime, trouvera dans ces adjuvants thérapeutiques le soutien nécessaire à son action.

Aussi, il faudra insister sur l'hygiène générale stricte à appliquer: protection contre les infections microbiennes les plus minimes soient-elles (infections grippales, maladies éruptives, causes de complications pulmonaires fatales à cet âge avant l'avènement des sulfamidés et surtout de la pénicilline). Un appareil digestif délicat, réagissant trop facilement aux écarts de régime devra commander une diététique rigoureuse.

Méthodes adjuvantes médicales.

Pour Launoy, la cystéine favoriserait la fixation de l'antimoine, permettant de forcer les doses sans accident.

D'Elsnitz insiste, quant à lui, sur l'administration d'extraits hépatiques per os ou en injections systématiquement pour lutter contre la déglobulisation.

D'Ascoli préconise l'adrénaline intraveineuse, quotidiennement, en solution à 1/100.000 à 1/10.000. 20 injections. Son action serait analogue à celle des extraits hépatiques à laquelle s'ajouterait une spléno-contraction, un effet anti-anémique et une action neutralisante vis-à-vis des facteurs hémolysants spléniques. Ces injections sans danger pourrait provoquer quelques malaises seulement, abrègeraient la durée du traitement, mais, en France, les résultats n'ont pas été sensationnels.

Les arsénicaux ont perdu toute importance, sauf s'il existe une suspicion de syphilis.

TRAITEMENT DE FOND

Médicaments leucopoïétiques :

— Nucléinate de soude (Rogers), de 10 cgr. à 40 cgr., en injections sous-cutanées.

— Absès de fixation (les affections intercurrentes pyrétogènes, abcès, otites, érysipèle, etc..., donneraient une amélioration du Kala-Azar stibio-résistant).

— Hétol en injections sous-cutanées quotidiennes.

— Extraits leucocytes.

Médicaments anti-anémiques :

— Extraits de foie de veau à doses fortes : per os, méthode de Whipple et en injections.

— Préparations à base de sang total (sérum de cheval).

— Fer (eaux minérales ferrugineuses : Orezza).

— Extraits spléniques.

— Les transfusions sanguines (P. Giraud), sont d'un effet remarquable ; on fait précéder et suivre chaque série antimonée de trois transfusions sanguines de 30cc chez l'enfant.

— Les rayons ultra-violet et l'héliothérapie influenceront favorablement l'état général. On en prescrira une série entre deux cures d'antimoine (P. Giraud).

— Il nous faudra penser aussi aux désensibilisants : vitamine C per os ou en injections, heureusement associée aux autres vitamines A et D.

Bien entendu, toutes les complications intercurrentes doivent être traitées ; nous avons un auxiliaire précieux dans la pénicilline. Les complications rénales ne doivent pas nous faire abandonner l'antimoine, mais nous surveillerons de plus près les réactions de nos malades en diminuant les doses si cela est nécessaire. La Diamidine pourra intervenir avec profit.

Méthodes adjuvantes chirurgicales.

La splénectomie a été préconisée par Smith, Alvarez, Génilanos et Salazar de Souza, en 1925, à Lisbonne qui l'ont pratiquée dans le Kala-Azar infantile.

D'Elsnitz dans une communication au Congrès Français de Médecine de Paris, en 1927, explique les raisons d'abandonner définitivement pareille thérapeutique (risques trop sérieux en regard du traitement médical ; très shockante lorsque la maladie est avancée ; statistiques peu encourageantes).

Pour Nanta, la splénectomie est peu logique, car elle ne supprime qu'un foyer d'infection en regard du foie, des ganglions, de la moëlle osseuse.

D'autre part, le dernier produit antimonié connu, avec ses résultats remarquables, ne semble pas devoir faire courir au malade une pareille aventure. L'ablation de la rate doit être, pour eux, soit une erreur de diagnostic, une impossibilité de diagnostic, soit une inefficacité du traitement stibié. Faut-il conclure, avec d'Elsnitz et Nanta, que le traitement du Kala-Azar est uniquement médical ?

P. Giraud préconise de l'essayer dans les cas de stibio-résistance primitive (que nous n'avons pas observée dans nos 24 cas traités par le GLUCANTIME). « La splénectomie supprimerait un foyer principal d'infection et faciliterait peut-être l'action de l'antimoine, mais jamais elle ne remplacera la cure stibiée ; elle est et doit rester un traitement adjuvant. En cas de résistance secondaire, elle permettrait d'enlever une rate volumineuse et sclérosée et soustrairait de l'organisme un foyer d'infection rebelle au traitement stibié ». Bien entendu, si l'état général le permet, et avec les précautions rigoureuses que commande une technique impeccable, exérèse de l'organe après splénocontraction à l'adrénaline, transfusion avant et pendant l'opération.

Nous pouvons rapprocher de la splénectomie, la radiothérapie de la rate ; c'est une splénectomie déguisée chez les sujets où la splénectomie est contr'indiquée ; mais, à elle seule, elle ne peut guérir la maladie. La prudence est, ici encore, à conseiller, en pratiquant des examens de sang (formule sanguine) hebdomadaires, car elle peut aggraver l'anémie (action déglobulisante). De plus, elle gêne une intervention chirurgicale ultérieure (Giraud). Cependant, bien surveillée et bien conduite, elle peut donner de bons résultats.

CHAPITRE IV

* *
*

TRAITEMENT MODERNE DU KALA AZAR PAR LE 2168. R. P.

OU GLUCANTIME

TRAITEMENT MODERNE DU KALA-AZAR

PAR LE GLUCANTIME

Le dernier-né des produits antimoniés est le 2168 R.P. de la Maison Spécia ou *GLUCANTIME*.

C'est un complexe antimonié pentavalent qui fut employé tout d'abord avec succès dans le traitement de la Leishmaniose canine. Devant les résultats obtenus du fait de sa faible toxicité et de sa bonne tolérance il a été essayé en clinique humaine.

Historique.

Alors qu'à Lyon, Alger et Tunis, simultanément, les premiers essais cliniques étaient entrepris durant les années 1945-1946 par R. Sohier, J. Pellerat et V. Girard ; Sarrouy, Combe et Claude-P. Durand, S. Benmussa et M. Caruana (de Tunis), notre maître P. Giraud, à la même époque, expérimentait ce produit dans sa Clinique Médicale Infantile de Marseille. Nous devons à son obligeance et à l'intérêt tout particulier qu'il apporte aux travaux concernant le Kala-Azar, de pouvoir publier 24 observations inédites. Ces cas ont été traités d'une façon toute personnelle et sans pour cela anticiper outre mesure, il ressort de nos travaux, que le Glucantime (2168 R.P.) a une activité nettement supérieure à celle de tous les nombreux corps précédemment utilisés pour le traitement du Kala-Azar.

Tout d'abord, quelles sont ses propriétés physico-chimiques ?

Propriétés physico-chimiques.

Nous n'avons pu obtenir de la maison qui s'est attachée à la fabrication de ce produit que les modestes renseignements qui vont suivre ; nous aurions voulu en offrir davantage.

Ce corps est l'antimonié de N méthyl glucamine et répond à la formule suivante :



Son poids moléculaire est de 365,7 ; il est élevé comme celui de tous les dérivés organiques.

Teneur en antimoine.

Elle est importante puisqu'il renferme 28,35 % de Sb (et 4,5 d'azote).

Comparativement aux autres dérivés antimoniés, il peut se classer ainsi :

Anthiomaline	16	%
Pentastib	26,5	%
Glucantime	28,35	%
Uréastibamine	37	%
Néostibosane	42	%

Présentation.

Il se présente sous forme d'une poudre fine, blanche, d'odeur faible, facilement soluble dans l'eau.

La solution obtenue est stable et pratiquement neutre.

Il est présenté actuellement en ampoules de 5cc de solution aqueuse à 30 % de Glucantime (boîte de 10 amp.). Chaque ampoule renferme donc 1 gr 50 de Glucantime correspondant à 0 gr. 425 d'antimoine (Sb).

Il est commode de dresser le tableau suivant :

5 cc de sol.	= 1 gr 50 de Glucantime	= 0 gr 425 d'antimoine	
1/2 cc »	= 0 gr 15	»	= 0 gr 0425 »
1 cc »	= 0 gr 30	»	= 0 gr 085 »
1,5 cc »	= 0 gr 45	»	= 0 gr 127 »
2 cc »	= 0 gr 60	»	= 0 gr 17 »
3 cc »	= 0 gr 90	»	= 0 gr 255 »
4 cc »	= 1 gr 20	»	= 0 gr 34 »

Caractères pharmacologiques.

(comparés à quelques autres antimonies connus).

Nous avons déjà vu la toxicité de l'antimoine ; nous n'y reviendrons pas ; mais les troubles que l'antimoine occasionne se résument :

- en manifestations pulmonaires,
- en manifestations thermiques,
- en manifestations circulatoires,
- en manifestations sanguines.

Nous les retrouverons au cours de notre travail.

Toxicité du Glucantime.

Sa toxicité est faible et inférieure à celle des antimonies connus à ce jour dont les manifestations de stibio-intoxication sont calquées sur celle de l'antimoine.

Envisageons plus en détail le comportement de nos animaux de laboratoire vis-à-vis du produit :

A). — Expérimentation sur la souris.

Une souris supporte une dose supérieure à 100 mgr injectée par voie intraveineuse sans présenter aucun trouble, alors que les préparations suivantes ne sont tolérées en injections sous-cutanées pour une souris de 20 gr., qu'aux doses de :

Emétique (S/C).....	0 mgr 4	= 0 mgr 15 de Sb.
Stibosane (S/C).....	15 mgr	= 4 mgr 65 de Sb.
Néostibosane (S/C).....	40 mgr	= 16 mgr 8 de Sb.
Glucantime (IV).....	100 mgr	= 30 mgr de Sb.

Ainsi donc le Glucantime sous sa forme thérapeutique est près de trois fois moins toxique que certains produits d'action analogue et deux fois moins toxique que le Pentastib, ou para-amino-phényl-stibinate de méthyl glucamine, comme le montre ce tableau :

Le Glucantime est toxique à la dose de 30 mgr. de Sb pour une souris de 20 gr.

Le Pentastib est toxique à la dose de 15 à 20 mgr. de Sb pour une souris de 20 gr.

La toxicité d'un produit dépend de sa richesse en antimoine (Sb) ainsi que sa valeur thérapeutique, d'où le dilemme que semble résoudre le Glucantime qui, peu toxique, offre une richesse élevée en antimoine.

B. — *Activité expérimentale « in vivo » chez le spermophile.*

Le test classique de l'activité du Glucantime sur le trypanosome n'apportant aucun renseignement concluant, l'expérimentation s'est tournée vers le spermophile, petit mammifère rongeur de l'Europe Centrale, infectée par *Leishmania Donovan*. Nous avons ainsi l'essai et l'action directe du produit spécifiquement appliqués.

On infecte des lots de spermophiles et deux mois après le début de cette infection, on entreprend un traitement ainsi conduit :

Série de 12 injections de 50 cgr $\times$ 9, 1 gr. $\times$ 3, soit au total de produit représentant 2 gr 125 d'antimoine.

Parallèlement, on traite d'autres lots par Pentastib et Solustibosane. On constate alors une excellente activité du 2168 R.P., au moins égale à ses devanciers.

Sur nagana (*trypanosoma brucei*) et sur la fièvre récurrente (*spirocheta duttoni*) aucune action.

Nous notons ainsi une ébauche de traitement spécifique.

C). — *Expérimentation sur le Kala-Azar du chien.*

Particulièrement étudié dans le Midi de la France ; de ces études découlent les conclusions suivantes :

— la stérilisation est obtenue dès que la médication est mise en œuvre dans la première phase de l'infection.

— Si les lésions spécifiques de dermite sont étendues, la stérilisation ne paraît pas pouvoir être obtenue dans tous les cas.

— cependant, en cas de lésions graves ou étendues, si l'animal reprend l'apparence de la santé, il n'est que blanchi et une rechûte apparaît dans un délai de deux à six mois ; exceptionnellement de huit à quatorze mois.

— Mais nous devons noter que ces rechûtes apparaissent également avec tous les médicaments stibiés connus, toutes choses identiques par ailleurs, c'est-à-dire lorsque la thérapeutique est appliquée chez le chien dans des conditions expérimentales identiques, au même stade de la maladie.

— Quelles sont les doses employées ?

Pour cela, il convient de déterminer le coefficient thérapeutique qui est fonction du rapport dose toxique (facile à connaître) sur dose curative, difficile à préciser, car une dose unique n'est pas suffisante pour stériliser l'animal.

Il se trouve qu'un chien de 30 kgr guérit lorsqu'on lui injecte par voie intramusculaire ou sous-cutanée, tous les deux jours, 10 cc à 15 cc de la solution, soit 3 gr et 4 gr 50 de Glucantime ou 0 gr 85 et

1 gr. 276 d'antimoine. (L'observation relatée par M. Ranque et nous-même comporte des doses inférieures avec un résultat excellent.)

En résumé, la Glucantime a retenu l'attention des spécialistes Français de la Leishmaniose canine parce que :

- la solution est toute prête, stable ;
- elle peut être employée par n'importe quelle voie parentérale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ;
- sa tolérance est bonne ; un chien de 20 kgr supporte admirablement 4 gr. de produit en une fois.

Expérimentation clinique.

Avant toute expérimentation, il faut faire le « bilan ». Il est bien certain que tout essai clinique doit au préalable déterminer d'une façon détaillée la résistance du sujet vis-à-vis du parasite, les lésions existantes, les chances thérapeutiques, toutes choses fort variables suivant le terrain de l'individu : bon état physique, hérédo-syphilitique, rachitique, hypotrophique, etc... ; de plus la fonction rénale sera minutieusement examinée, par l'analyse complète des urines et les épreuves classiques d'élimination rénale, fonction dont nous savons la grande importance lors de l'expulsion de l'organisme du produit stibié.

Élimination du Glucantime.

Dans un chapitre précédent nous avons vu l'étude comparative des différentes éliminations des produits spécialisés les plus employés dans la lutte antileishmanienne.

L'élimination du Glucantime a été plus particulièrement étudiée par Paul Durand et nous ferons nôtres les conclusions suivantes :

- Élimination de l'antimoine (Glucantime) chez l'homme sain :

Il n'existe plus de traces d'antimoine dans les urines 24 heures après son injection dans l'organisme.

- Élimination de l'antimoine (Glucantime) chez l'individu atteint de Kala-Azar :

Il faut admettre que cette élimination est sans doute moins rapide ; cependant elle est maxima dans les premières 24 heures.

Trente-six heures après l'injection, l'antimoine n'est retrouvé que sous forme de traces.

Mais 48 heures après, l'élimination est définitivement terminée.

Nous pouvons ainsi faire la différence avec les autres produits envisagés au cours de notre travail, et affirmer avec P. Durand que le Glucantime ne s'accumule pas dans l'organisme. Aussi dès maintenant, pouvons-nous dire qu'il découle de ceci que les injections seront faites quotidiennement, pour maintenir dans l'organisme une teneur suffisante en antimoine.

Voies d'introduction du Glucantime.

Comparable en cela aux diamidines, le Glucantime, produit antimonie s'administre par voie intramusculaire. Injecté par cette voie en solution non caustique pour les tissus, il est très rapidement éliminé et

se trouve maintenant fort à l'honneur. Il peut être injecté par voie intraveineuse aussi, mais les auteurs qui l'ont employé ne s'en sont servi que par voie intramusculaire étant donné les bons résultats obtenus par cette voie et la facilité des injections.

Les produits stibiés, antérieurement utilisés, ne reconnaissent qu'une seule voie d'utilisation : la voie endoveineuse et les essais d'injections intrafessières amenèrent de vastes abcès avec décollements musculaires importants. Or, il est difficile de pouvoir injecter strictement dans la veine, chez un tout jeune enfant qui se débat et crie, un produit caustique qui peut occasionner des escharres appréciables. Bien entendu, nous ne parlons pas des injections à la jugulaire externe et à la temporale, qui ajoutent à cela le côté spectaculaire de la manœuvre. Ces produits caustiques injectés faisant tenir compte de l'heure des repas, de la position du sujet, etc..., offraient ainsi une faible maniabilité (mis à part l'Uréastibamine).

Posologie du Glucantime.

Nous avons vu l'expérimentation, sur l'animal, du Glucantime. Or, la difficulté majeure réside dans le passage des doses thérapeutiques de pratique vétérinaire, à la clinique humaine ; en effet, les résultats obtenus expérimentalement, chez l'animal, ne peuvent s'appliquer directement à l'homme. Les indications qu'elle fournit sont précieuses pour fixer un ordre de grandeur approximatif pour la toxicité d'une drogue vis-à-vis de l'espèce humaine.

Les premiers essais cliniques effectués par nous-mêmes, compte tenu du fait que nous manipulions un produit contenant de l'antimoine, nous avaient incité à la prudence et les doses pratiquées, quoique faibles, nous avaient pleinement satisfaits. Seulement, dans le but de nous rendre compte de sa bonne tolérance, et aussi pour écourter la durée du traitement, nous avons peu à peu augmenté nos doses.

Aussi, conseillons-nous de pratiquer les injections de Glucantime aux doses suivantes :

— Jusqu'à l'âge de 5 ans, faire des injections de 0 gr 12 de Glucantime par kilog de poids, soit 4 cc. de la solution, pour un enfant, de 10 kg., 6 cc. pour un enfant de 15 kg.

— Au delà de 5 ans, les injections seront de 0 gr. 10 de produit par kilog de poids, soit 7 cc. de la solution pour un enfant de 20 kg.

— Lorsque le poids est de 30 kg : 3 gr de Glucantime, soit 10 cc de la solution.

— Lorsque le poids est de 60 kg : 6 gr de Glutantime, soit 20 cc de la solution.

Le nombre d'injections par séries sera de 12 à 15, suivant l'état du sujet et la gravité de l'affection.

Les injections seront répétées quotidiennement comme le laissent prévoir la bonne tolérance du produit et sa rapide élimination.

Cependant, bien qu'aucun incident vraiment sérieux n'ait été observé jusqu'à ce jour, il est préférable de pratiquer prudemment, pour les premières doses, des injections plus faibles de la solution, afin

de tâter la tolérance du sujet. Par exemple, nous avons établi des séries types :

— Au-dessous de 5 ans : Débuter par deux injections de 2 cc., puis poursuivre par deux injections de 3 cc. pour atteindre la dose quotidienne, optima active, de 4 cc. répétée neuf ou onze fois, suivant l'importance de la série (au total, 12 à 15 injections).

Donc : 2 cc. $\times$ 2 — 3 cc. $\times$ 2 — 4 cc. $\times$ 9 ou 11.

— Au-dessus de 5 ans : 2 cc. — 3 cc. — 4 cc. — 5 cc. — 6 cc. — 7 cc. $\times$ 10 par exemple.

Ainsi, le Glucantime, produit peu toxique, tout en étant détenteur d'un taux d'antimoine assez élevé, pourra être administré à fortes doses, rapidement obtenues, compte tenu du temps mis pour tâter la tolérance du sujet.

TOLERANCE DU GLUCANTIME

Tolérance locale.

L'administration du produit se faisant par la voie intramusculaire, le Glucantime ne saurait provoquer les accidents locaux de thrombo-sclérose veineuse, ni les escarres observées avec les antimoniés anciens injectables par la voie endoveineuse.

La tolérance locale du Glucantime est remarquable ; elle ne reconnaît aucune douleur particulière, si ce n'est toute banale injection intramusculaire. R. Sohier, J. Pellerat et V. Girard ont injecté, en une fois, 20 cc. de la solution, soit 6 gr. de produit dans le muscle, sans donner lieu à la moindre douleur, ni réaction locale autre, ni réaction générale, d'ailleurs.

Sur les 24 observations que nous rapportons, nous avons observé :

Observation n° 232 :

Apparition d'un abcès dans une fesse, puis tuméfaction de l'autre fesse chez la même malade à la suite d'injections de Glucantime (à la 6^{me} injection de 3 cc de la solution du produit, soit 0 gr 90 de Glucantime, soit 255 mgr de Sb. et à la 10^{me} injection de 3 cc aussi).

Le premier abcès a nécessité une incision chirurgicale avec 10 jours d'interruption du traitement. Quant à la tuméfaction, elle s'est résorbée, mais on a abandonné le Glucantime pour un autre produit stibié intraveineux qui n'a pu être supporté après les 7^{me} et 9^{me} injections.

Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, de cas semblables, bien qu'une trentaine d'observations, au total, aient été publiées à ce jour.

Cependant, nous ne pouvons incriminer que le produit ou la technique défectueuse (aseptie sommaire) ; de toute façon, une technique parfaite doit présider à toute injection stibiée intrafessière pour « parer à des accidents parfois ennuyeux », tel celui que nous relatons.

Observation n° 237 :

A la suite de la série de Glucantime et devant le bon état général de l'enfant, le billet de sortie est accordé. Or, un mois après, très exactement, sur l'enfant revenu consulter, on trouve une diminution de la force musculaire avec une légère atrophie et la disparition des réflexes rotuliens et achilléens du membre inférieur droit.

L'enfant ne peut marcher qu'à quatre pattes depuis la fin du traitement par le Glucantime. Le traitement de la névrite institué, pendant de longs mois, on retrouve deux ans après une atrophie nette du membre inférieur droit avec démarche de boiteuse et atrophie musculaire de 2 cm au mollet, de 8 cm au-dessus de la rotule, de 5 cm à la cuisse ; les réflexes rotuliens et achilléens sont toujours absents à droite, mais le pied n'est pas ballant.

Cette névrite grave est-elle due à la diffusion du produit caustique ou bien à une piqûre de sciatique lui-même ? La littérature est muette, à ce sujet, aussi.

Pour notre part, nous pensons que ces deux accidents locaux sont le fait de la technique défectueuse plutôt que de la solution médicalementeuse.

Tolérance générale.

Le meilleur produit antimonifié avant l'apparition du Glucantime, en thérapeutique antileishmanienne, était l'Uréastibamine, mis entre nos mains avec quelques difficultés.

Mais le dernier venu des composés stibiés, le 2168 RP ou Glucantime (dû aux travaux de notre industrie chimique), est aussi un produit actif et inoffensif, meilleur semble-t-il, que l'Uréastibamine. Alors que l'Uréastibamine, de fabrication anglaise, et qui donne de bons résultats, se trouve en France, sous une certaine illégalité, le Glucantime, produit français, a établi des résultats surprenants qui font de lui le meilleur antimonifié connu. (Les auteurs publient, de plus en plus, les résultats qu'ils ont obtenus suivant leurs méthodes, sans jamais signaler aucun accident d'intoxication).

Les phénomènes de stibio-intolérance se manifestent le plus habituellement par :

— *L'hyperthermie* : C'est une élévation brusque de la température, observée parfois à la première injection, lorsque le traitement est fait à trop forte dose, sans tâter la tolérance du sujet. Bien entendu, les signes sont plus importants, si la voie intraveineuse est utilisée pour l'administration du produit stibié ; on décrit alors un état qui serait comparable à la crise nitroïde des arsénobenzènes.

Le Glucantime nous a donné quatre observations où l'hyperthermie s'est ainsi manifestée, mais sans crise nitroïde.

Deux de nos observations, parmi les 24 cas étudiés, nous montrent une hyperthermie isolée.

Observations n° 229 et 237 :

La première concerne un enfant de 15 mois pesant 8 kg 200 et qui a présenté à la 5^{me} et 6^{me} injections de 1 cc 5 de Glucantime un clocher fébrile à 40°. La série avait été ainsi prescrite : 1/2 cc x 2 ; 1 cc x 2 ; 1 cc 1/2 x 2 ; une injection tous les deux jours. Devant cette hyperthermie, on abandonne le Glucantime et on poursuit le traitement par la Diamidine. Cependant on refait une autre série de Glucantime deux mois après sans aucun trouble aux mêmes doses.

La seconde observation semble calquée sur la précédente ; c'est un enfant de 2 ans 1/2, pesant 11 kg, qui présente une hyperthermie à 39°2 aux 6^{me} et 7^{me} injections de Glucantime. Cependant le traitement n'est pas interrompu. La série prescrite était aux doses suivantes : 1/2 cc x 3 ; 1 cc x 3 ; 1 cc 1/2 x 3 et 2 cc x 3.

Donc, dans ces deux cas, l'hyperthermie survient au cours du traitement et, brusquement, pour des doses légères. En effet, ces accidents, secondaires et tardifs, sont les plus habituels.

— En plus de l'hyperthermie, on peut noter des accidents digestifs.

Observation n° 214 :

Enfant âgé de 2 ans et pesant 11 kg 300. Après trois cures de Diamidine, on observe une rechute que l'on doit traiter par une médication spécifique stibiée ; dès la première injection de Glucantime (2 cc), la température s'élève à 38°2. A la seconde, 39°8 et à la troisième la température atteint 40°1 ; à l'hyperthermie s'ajoutent des signes digestifs avec vomissements et râles de bronchite disséminés. On pratique alors trois transfusions après arrêt du traitement stibié. La température de nouveau normale, on reprend la médication à des doses moindres : 1 cc x 2 ; 1 cc 1/2 x 2, etc..., sans aucune nouvelle manifestation tâcheuse, si ce n'est à la dernière injection de la série de 2 cc un clocher thermique à 39° et matières décolorées semblant relever, malgré les doses faibles employées d'une stibio-intoxication mineure avec un bon état général par ailleurs.

Observation n° 234 :

Nourrisson de 15 mois, pesant 8 kg 750 ; après deux injections, respectivement de 1/2 cc à deux jours d'intervalle, on note une température à 38°2, avec des selles liquides, cholériformes, très fétides. Toutes ces manifestations disparaissent par l'arrêt de la médication.

Nous n'avons pas observé parmi les accidents respiratoires :

- La toux coqueluchoïde,
- Les éternuements répétés,
- La dyspnée.

Cependant, nous avons pu noter, à l'auscultation, quelques râles sous-crépitaux fins, aux deux bases pulmonaires (*Observ. N° 214*).

Brahmachari et Giraud ont insisté sur la possibilité de développement de congestions pulmonaires nettement caractérisées, sous l'influence du traitement (*Observ. N° 245*).

— Les accidents circulatoires, cutanés, hémorragiques, articulaires, n'ont pas été observés.

Ainsi, donc, nous n'avons été amenés à ne voir que des manifestations bénignes de stibio-intolérance. Quant aux formes graves avec exitus au cours d'un syndrome paleur hyperthermie, avec ou sans convulsions, aux formes tenaces aboutissant à un « véritable mal d'intolérance », nous ne les avons connues qu'à la lecture des travaux antérieurs. Ce que nous avons observé, ce sont ces deux formes retardées, déjà écrites, de règle, dans deux de nos observations, survenant de 24 à 48 heures après l'introduction du médicament (*Observations n°s 234-237*).

MODE D'ACTION DE L'ANTIMOINE DANS L'ORGANISME

Peut-on parler de « Spécificité médicamenteuse », de « Propriétés parasitotropes », d'« Avidité du parasite » ? Un fait est certain, c'est que les concentrations utilisées à des fins thérapeutiques n'agissent pas directement sur les *Leishmania Donovanii*, ni *in vitro*, ni *in vivo*. Sans doute agissent-ils, en stimulant la formation, par les tissus de l'orga-

nisme, d'un milieu défavorable au protozoaire. En effet, la réaction de l'organisme dure encore après l'élimination du produit antimonié et surtout de l'antimoine, ainsi que par l'arrêt de l'irritation provoquée par le métalloïde. D'autre part, une médication prolongée entraîne sans doute une stimulation excessive des tissus et un épuisement des processus de défense ; d'où l'intérêt d'utiliser des préparations stibiées aussi peu toxiques que possible, dont on puisse injecter des doses importantes à des intervalles rapprochés : il semble qu'on ait obtenu ce produit avec le Glucantime.

Brahmachari pense que le produit antimonié introduit dans l'organisme formerait un oxyde d'antimoine trivalent $\text{—Sb} =$ contenant le radical —Sb=O (comparativement avec les arsénicaux) qui serait la phase active du sel.

Melemey ajoute que cette transformation se ferait au niveau des cellules du système réticulo-endothélial, les clasmatoctes, qui transformeraient le composé antimonié en un stibioxyde.

Quant à d'Elsnitz, ce serait un phénomène identique à la précipitation *in vitro* du sérum sanguin par les sels aromatiques, c'est-à-dire la réaction de Chopra, qui aboutirait à ceci : l'action des sels stibiés *in vivo* donnerait une floculation massive qui provoquerait, à son tour, un shock, mais expérimentalement, le shock n'est pas démontré ; de plus, le taux et équilibre leucocytaires, l'index réfractométrique, la viscosité sanguine, la quantité globale des albumines du sang subissent des modifications insignifiantes.

Ou bien peut-on encore parler d'action due uniquement à la présence mobile, dans le courant circulatoire, de l'antimoine, se rapprochant, en cela, de l'action des antibiotiques récents. On comprend que P. Durand préconise des injections quotidiennes pour maintenir une concentration suffisante d'antimoine, dans le torrent sanguin, étant bien entendu considéré comme acquis que le Glucantime ne s'accumule pas.

CHAPITRE V



EVOLUTION ACTUELLE DU KALA AZAR TRAITE.

CONDUITE GENERALE DU TRAITEMENT

- dans un Cas Moyen.
- dans un Cas Grave.
- dans une Forme avec Stibio-Intolérance.
- dans une Forme Compliquée.

EVOLUTION ACTUELLE DU KALA-AZAR TRAITE

La médication stibiée est donc toujours spécifique de l'infection leishmanienne. Les divers produits spécialisés vus précédemment, au décours de ce travail, répondent aux deux constatations suivantes : ils sont d'abord presque tous plus ou moins toxiques et, de même, ils sont plus ou moins actifs. Une crainte plane sur eux, leur seuil toxique est aux environs de la dose thérapeutique et, de ce fait, la marge d'utilisation du produit s'avérant restreinte, le médicament est dangereux. Et, pourtant, le Glucantime ou 2168 RP se cantonne heureusement entre ces deux alternatives. Comme nous l'avons vu, produit peu toxique et très actif, il semble unir en lui les propriétés requises pour en faire une arme sûre et efficace. Ainsi, depuis son avènement dans l'arsenal anti-leishmanien, nous n'avons plus à déplorer les accidents graves, parfois, qu'apportaient les autres produits antimonisés. Cependant, nous signalerons toujours que certains enfants réagissent de façon merveilleuse au traitement stibié et guérissent en quelques semaines, alors que, depuis plusieurs mois, ils étaient dans un état peu reluisants; par contre, d'autres ne réagissent favorablement que beaucoup plus lentement. Nous n'avons pas eu à déplorer les phénomènes de stibiorésistance, en cours de traitement, par le Glucantime.

En règle générale, l'évolution actuelle du Kala-Azar se fait vers la guérison.

Dès les premières injections de Glucantime, l'état général va s'améliorant, l'appétit revient, les forces réapparaissent.

Nos prédécesseurs ont tous décrit comme fréquent, au début du traitement avec les autres produits stibiés, deux phases distinctes qui ne sont certes pas obligatoires, mais qui survenaient fréquemment :

Une première période durant laquelle, sous l'influence de la médication, il semblait que le jeune malade « reçut comme un coup de fouet » (Haïm), aussitôt après une amélioration passagère de l'état général. Il y aurait eu alors une aggravation inquiétante des signes cliniques, avec fièvre plus ou moins élevée et oscillante, reprise de la splénomégalie, des adénopathies, de la pâleur et les signes hématologiques auraient montré une diminution du nombre des hématies, des leucocytes, une mononucléose exagérée, pouvant parfois même atteindre 100 %, réalisant un syndrome agranulocytaire. C'était la « phase négative du traitement » (P. Giraud), la « réactivation thermique » (Elsnitz), Faure Brac apparente ces phénomènes à la réactivation d'Herxheimer, au cours du traitement antisyphilitique. Ces manifestations ne faisaient pas interrompre le traitement stibié, mais conseillaient la prudence : surveillance des reins, des poumons, de l'état général et duraient de une à deux semaines.

Nous n'avons jamais observé de faits identiques avec le Glucantime. Tout au contraire, à la troisième ou quatrième injection, nous avons vu un effondrement de la courbe thermique avec des variations minimales de $1/2$ degré dans la journée.

À cette première période succédait une phase d'évolution favorable, qui, pour le Glucantime, se situe au tout début de la cure. L'état général s'améliore tout de suite, la courbe de poids s'élève régulièrement. Doit-on parler de « rôle eutrophique », d'« action sur le métabolisme ».

L'évolution actuelle ne permet plus de voir, et nous le citerons pour mémoire :

— La mort subite en hyperthermie avec ou sans autres symptômes associés ;

— La mort par cachexie progressive ; l'actuel dépistage de la maladie, dû à la connaissance qu'en ont les praticiens, ne nous permet plus de connaître ces formes évoluant en dehors de toute thérapeutique spécifique et, de ce fait, résistantes.

Quels sont les tests de guérisons et dans quel ordre surviennent-ils ?

TESTS CLINIQUES.

Avec les composés stibiés anciens, le premier signe clinique attestant la marche heureuse de la maladie vers la guérison était la réapparition des forces et de l'appétit.

Avec le Glucantime, le signe majeur, immédiat, est la baisse très rapide de l'hyperthermie.

— Chute brutale de la fièvre, apyrexie totale et définitive observée à partir du quatrième jour, amorçant les signes de reprises de l'état général, de l'appétit, du poids (quelques kilogrammes en quelques semaines). Il convient de noter la teinte des téguments qui revient à la normale, redonnant au malade son aspect coloré.

— Réparation rapide de l'anémie, sans « pléthore paradoxale » (Elsnitz), ni accentuation de cette anémie de la « phase négative » ; cependant, comme nous le verrons, il faudra attendre longtemps avant que la formule sanguine se stabilise dans les limites normales.

— Régression et, peu à peu, disparition des adénopathies.

— La splénomégalie, dans les médications antérieures stibiées, était une des dernières manifestations cliniques à disparaître ; on ne notait pas, toutefois, comme avec le Glucantime, cette tendance nette, rapide et mesurable à la régression. Bien que la splénomégalie soit intimement liée à la durée de l'évolution antérieure de l'affection, on ne notait pas une tendance aussi rapide au retour à la normale ; cependant, elle reste encore longtemps palpable ou percutable.

— Quant à l'hépatomégalie, elle rétrocede rapidement, bien avant la splénomégalie.

En résumé, action rapide et directe sur la fièvre, puis sur l'hépatomégalie, les ganglions, la rate, avec une reprise marquée de l'état général et de la courbe de poids.

TESTS SANGUINS.

Du point de vue hématologique, au début d'un série de Glucantime, on note une ébauche de réparation de l'anémie. Cependant, nous avons un stigmate durable de l'affection en cause dans la formule sanguine et la réparation totale n'apparaît qu'après la fin même du traitement. La leucopénie se répare la première, concurremment à l'amélioration progressive du malade. La granulopénie persiste la dernière. Les myélogrammes faits en série montrent la régénération sanguine que l'on peut ainsi suivre pas à pas.

Du point de vue sérologique, les réactions de floculation, positives au début de la maladie, perdent peu à peu de leur intensité pour se négativer. Les trois réactions sérologiques utilisées habituellement : la formol leucogel réaction, la réaction au peptonate de fer, la réaction de Takata Ara sont des auxiliaires précieux pour la conduite du traitement. Elles ne sont pas un signe de guérison, mais forment, avec d'autres, un faisceau de présomptions. Elles présentent une réelle valeur thérapeutique lorsqu'elles diminuent d'intensité, peu à peu, avec l'amélioration croissante des signes cliniques. Très rarement (nous ne l'avons pas observé), on peut noter une recrudescence des réactions et il faut alors craindre une rechute possible.

Le rapport sérique sur globuline se normalise, mais longtemps après la guérison clinique.

TESTS PARASITOLOGIQUES.

Nous abordons un problème délicat. Est-il indispensable de constater la disparition des parasites pour signaler la guérison du malade ? Et peut-on en tirer des conclusions en faveur de la stérilisation de l'organisme de l'absence de leishmania dans les frottis de ganglions, de moëlle osseuse, de rate ? On a signalé des ponctions spléniques négatives chez des sujets en pleine évolution et la persistance temporaire des parasites chez des sujets en voie de guérison.

Les altérations de leishmania sur les frottis pratiqués seraient des formes de dégénérescence de ces protozoaires, sous l'influence du traitement.

Donc, il ne semble pas qu'il soit toujours indispensable de vérifier la stérilisation parasitologique des malades atteints de Kala-Azar pour affirmer la guérison.

En résumé « c'est la tendance régulière et ininterrompue vers l'état normal qui permet d'affirmer la guérison » (Elsnitz), c'est-à-dire :

- Température normale et s'y maintenant longtemps ;
- Amélioration progressive de l'état général ;
- Tendance à la régression lente, mais nette, de l'hépatosplénomégalie.
- Correction graduelle de la formule sanguine, sans reprises de modifications pathologiques.
- Ebauche vers la normale de certaines modifications humorales, mais avant que celles-ci, dans leur ensemble, aient perdu leurs carac-

tères pathologiques.

En somme « lorsque les manifestations cliniques et les tests biologiques évoluent régulièrement et progressivement vers la normale, en l'absence de tout retour offensif ».

Quand doit-on arrêter la cure stibiée ?

On peut s'appuyer sur une durée moyenne de traitement qui est, pour nous, de trois mois et demi, mais, avec des cas extrêmes, de deux à douze mois, amenant une guérison complète et définitive avec des reculs de plus de vingt mois. Le nombre d'injections et les doses ne peuvent entrer en ligne de compte, comme le montre notre tableau synoptique, car ils sont essentiellement variables. Aussi faut-il se baser sur les signes cliniques et hématologiques de grande valeur, qui sont, d'après notre Maître les « signes de guérison apparente », c'est-à-dire ceux envisagés ci-dessus.

Lorsque plusieurs mois après, la guérison est toujours réelle, on peut considérer le malade à l'abri de toute rechute. Jamais on n'a observé de reprise de la maladie dans ces conditions, à si longue échéance. Nous appelons rechute la réapparition des signes de la maladie alors que l'organisme n'est pas stérilisé.

Quant aux récides, c'est-à-dire la survenue d'une seconde manifestation de la maladie précédemment guérie (deux à trois ans après, par exemple), elles n'existent pas.

Cependant, il est nécessaire que l'enfant ou le sujet parasité soit placé « sous une surveillance médicale régulière pendant plusieurs mois pour dépister une rechute toujours possible. En cas de réascension thermique, non expliquée par une affection intercurrente, il faut reprendre sans hésitation le traitement ».

CONDUITE GENERALE DU TRAITEMENT

Nous devons tout de suite donner notre avis, de façon formelle, au sujet du traitement dit « d'épreuve ». Il est à déconseiller absolument. On ne peut en effet « se contenter d'une simple présomption et entreprendre un traitement sans avoir la conviction absolue que l'on est en présence d'une Leishmaniose Viscérale. Trop de désastres ou d'insuccès ont été la conséquence de ces traitements d'épreuve entrepris sur de simples probabilités, pour que nous ne mettions pas formellement en garde contre cette manière de procéder pourtant bien tentante au premier abord ». (P. Giraud, in traité de Médecine, 1948).

Aussi n'avons-nous traité que des enfants chez lesquels nous avions un critère sûr, contrôlable de la maladie : la découverte de corps de Leishman dans le tissu médullaire ou splénique.

Comme on a pu le voir au cours de ce travail, nombreux sont les produits antimoniés employés pour le traitement de la Leishmaniose Viscérale. Or, il se trouve que le thérapeute doit faire un choix parmi ces produits, et un choix judicieux, mise à part l'impossibilité de se procurer la médication spécialisée ; il doit se baser pour cela sur une

connaissance exacte des propriétés chimiques, physiques et pharmacodynamiques du produit, sans omettre les constatations tirées des expérimentations thérapeutiques. Grâce aux recherches et à la valeur de distingués chimistes français, nous avons en nos mains deux produits : l'un non stibié, la Diamidine, et un antimonié, le Glucantime.

Sous l'égide de notre maître, Monsieur le professeur Giraud, nous avons poursuivi le traitement du Kala-Azar Infantile de nos régions par une association judicieuse de ces deux produits ; nous en avons tiré les déductions pratiques suivantes :

Cure normale pour un cas moyen.

C'est par exemple le cas d'un enfant apparemment sain jusqu'alors, dont le diagnostic de l'affection est fait précocement, chez lequel l'infection n'a pas eu le temps de mordre fonctionnellement le rein, où l'état général, bien qu'atteint, n'est pas trop gravement touché.

Dans l'attente des examens microscopiques, on pratique trois transfusions sanguines de 30 à 50 cc. Puis nous conseillons de faire une série de 15 injections quotidiennes de Glucantime de la façon suivante, en tâtant la tolérance du sujet, mais en employant quand même des doses assez fortes pour ne pas créer de stibio-résistance :

Donc :

— *Traitement d'attente :*

Trois transfusions de 30 à 50 cc.

— *Traitement d'attaque :*

Jusqu'à 5 ans, 0 gr 12 de produit par kgr de poids corporel ; par exemple 4 cc de la solution pour un enfant de 10 kgr, soit :
 $2 \text{ cc} \times 2$; $3 \text{ cc} \times 2$; $4 \text{ cc} \times 11$.

Au delà de 5 ans, 0 gr 10 de produit par kgr de poids corporel ; par exemple 7 cc de la solution pour un enfant de 20 kgr ou 10 cc pour un enfant de 30 kgr, etc...

— *Traitement d'appoint :*

Immédiatement après, nous commençons une série de Diamidine, 15 injections, trois par semaine de :

Jusqu'à 2 ans : $10 \text{ mgr} \times 2$; $20 \text{ mgr} \times 3$; $30 \text{ mgr} \times 4$; $40 \text{ mgr} \times 6$ (ce qui correspond à $1/2 \text{ cc} \times 2$; $1 \text{ cc} \times 3$; $1 \text{ cc} \times 1/2 \times 4$; $2 \text{ cc} \times 6$).

De 2 à 6 ans : $10 \text{ mgr} \times 2$; $20 \text{ mgr} \times 2$; $30 \text{ mgr} \times 2$; $40 \text{ mgr} \times 4$; $60 \text{ mgr} \times 5$.

De 6 à 10 ans : $20 \text{ mgr} \times 2$; $40 \text{ mgr} \times 2$; $50 \text{ mgr} \times 2$; $60 \text{ mgr} \times 2$; $80 \text{ mgr} \times 7$.

Pour l'adulte : on peut atteindre 100 mgr, soit 5 cc de solution.

— *Traitement de consolidation :*

Trois semaines plus tard, on reprendra une nouvelle série de Glucantime, 12 injections quotidiennes dans les mêmes conditions.

— *Traitement adjuvant :*

Il sera plus nécessaire dans le cas grave que nous allons envisager.

Le traitement sera interrompu lorsque nous observerons les critères de guérison décrits.

Nous menons ainsi à la guérison un cas moyen en trois mois de traitement.

Il est bien entendu que dès la première série de Glucantime l'état du malade s'améliore (en 15 jours - trois semaines), cependant devons-nous arrêter là toute thérapeutique comme le préconisent certains ? « nous n'avons pas osé adopter cette solution optimiste, et craignant une rechute toujours génératrice de stibio-résistance ultérieure, nous avons toujours réalisé à quelques semaines d'intervalle une seconde cure de Glucantime avec ou sans cure intercalaire de Diamidine ».

Cure normale pour un cas grave.

La maladie diagnostiquée tardivement, est apparue chez un enfant jeune, taré ou débile, avec une anémie profonde, dont l'état général offre peu de ressources, où le rein est fonctionnellement touché.

— Traitement d'attente :

Trois transfusions sanguines de 30 à 50 cc.

— Traitement d'appoint :

On entreprend tout d'abord une cure de Diamidine, 15 injections trois par semaine aux doses légèrement inférieures à celles ci-dessus ; par exemple Observ. n° 238.

Nourrisson de 14 mois, pesant 10 kgr, $1/2$ cc $\times$ 2 ; 1 cc $\times$ 4.

1 cc $1/2$ $\times$ 3 ; 2 cc $\times$ 6.

— Traitement d'attaque :

On pratique immédiatement après une série de 15 injections quotidiennes de Glucantime de $1/2$ cc $\times$ 3 ; 2 cc $\times$ 10.

Une nouvelle cure de Diamidine pourra alors être entreprise.

Cure normale pour un cas grave avec phénomène de stibio-intolérance.

Les accidents bénins de stibio-intolérance que nous avons observés ont nécessité : soit la diminution des doses employées (Observ. n° 214-237, soit l'administration de Diamidine (Observ. n° 229-234).

Dans ces cas on luttera efficacement contre :

— l'hyperthermie par les balnéations.

— la sensibilisation par la vitamine C, les extraits hépatiques, le soufre intraveineux.

— le shock, par l'éphédrine, les camphosulfonates.

Mais le traitement de choix est la transfusion sanguine quotidienne, pendant trois à quatre jours de 30 à 50 cc (P. Giraud).

Nous n'avons pas eu de stibio-intoxication ni de stibio-intolérance par le Glucantime. Cependant la Diamidine parerait efficacement à ces inconvénients des cures stibiées anciennes. Et c'est là un réel progrès, d'abord qu'il ne nous ait pas été permis grâce au Glucantime de voir pareils accidents, d'autre part de pouvoir poursuivre un traitement spécifique pas du tout toxique par un produit non stibié.

Cure normale pour une forme compliquée.

Toute complication aggrave le pronostic, surtout pour les affections pulmonaires ou hémorragiques survenant chez un enfant jeune. Et c'est un réel soulagement pour le praticien de savoir que le traitement spécifique de l'affection sera poursuivi par un produit non stibié pas du tout toxique. D'autre part, nous devons isoler nos malades de ceux présentant quelque affection contagieuse que ce soit ; employer le cas échéant l'hémothérapie préventive ; bien entendu le traitement spécifique ne sera pas interrompu. Les transfusions, les rayons ultraviolets, les vitamines A, C, D, etc..., seront précieusement employées. Depuis l'avènement de la pénicilline, un grand pas a été franchi quant au traitement anti-infectieux ; les sulfamidés seront aussi prescrits.

Ainsi donc, à un diagnostic précoce doit correspondre un traitement efficace, suffisamment prolongé.

Pour être efficace, il faudra parfois employer des doses fortes d'antimoine, sachant que l'action curative est quelquefois voisine des phénomènes d'intoxication. Or, il se trouve que le Glucantime est un produit remarquablement toléré par l'organisme à des doses inégales, puisque Naussac, Pelletier et R. Gonnet injectent 6 gr, soit 20 cc de la solution en une fois et font 2 cures de 64 gr de produit ; Sohier de même administre 66 gr de produit en 12 injections chez l'adulte. Mais il ne faut pas oublier les dangers toujours possibles de la cure stibiée même avec ce produit très bien supporté en général.

Les doses employées et les séries devront être suffisamment prolongées pour éviter les possibilités de rechute.

Les magnifiques résultats obtenus nous incitent à poursuivre dans cette voie. En effet, cette maladie aussi grave, touchant à tous les viscères et surtout le système réticulo-endothélial, évoluant, bien traitée, régulièrement et progressivement vers la guérison, ne laisse aucune trace dans l'organisme.

CHAPITRE VI

* *
*

EXPERIMENTATION THERAPEUTIQUE.

RESULTATS.

CONCLUSION.

Cas sévère. Rechute après 3 séries de *Diamidine*. Stibio-intolérance légère. Guérison.

Observation n° 214 :

Ange... Michel (Giraud, Flastre).

Vu à la consultation le 27 juin 1945. Agé de 1 an (né le 7 juillet 1944), pesant 9 kg 960. — Début : il y a un mois par pâlcur marquée, accès fébriles irréguliers ; léger amaigrissement, troubles du caractère.

EXAMEN : Enfant très pâle ; grosse rate descendant à l'horizontale ombilicale (11 cm dans son grand axe) ; gros foie débordant de 3 travers de doigt le rebord costal (9 cm sur la ligne mamelonnaire) ; pas d'adénopathie ; gros râles de bronchite.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.600.000

G. B.	3.000 avec poly. neutro	38 %
	monocytes	2 %
	lymphocytes	60 %

Hémoglobine : 40 %.

Formol-leucogel-réaction : gélification en 4 heures.

Réaction au peptonate de fer : positive immédiatement.

Takata Ara : +++.

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

3 transfusions de 20 cc.

— du 15 juillet 1945 au 8 août 1945 *Diamidine*
15 injections ; 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ;
9 de 2 cc : 480 mgr.

le 24 juillet 1945 : coqueluche.

le 30 juillet 1945 : Poids 8 kg 300.

le 8 août 1945 : amélioration de la température. A l'examen, assez bon état général ; rate déborde de 2 travers de doigt le rebord costal (R.C.).

— du 9 août au 18 septembre 1945 : repos avec température aux environs de 37° ; formol-réaction (—) ; reprise de poids et amélioration de l'état général ; poids 9 kg 200.

— du 19 septembre au 15 octobre 1945 *Diamidine*
12 injections ; 3 par semaine : 360 mgr.

le 26 octobre 1945 : poids 10 kg. — Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B.	4.000 avec poly. neutro	53 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	36 %
	grands lympho.	8 %

Etat général excellent ; pas de fièvre, rate à peine palpable.

le 13 novembre 1945 : poids 10 kg 500 ; rate non palpable du tout ; non percutable ; foie normal ; pas d'adénopathie perçue.

le 13 décembre l'enfant rentre chez lui.

le 25 janvier 1946 : poids 11 kg 500 ; état général très bon ; pas de fièvre ; mais rate palpable sur 2 travers de doigt environ.

— On pratique à ce moment-là 12 injections de *Diamidine*
360 mgr en tout.

le 14 mars 1946 : poids 11 kg 600. Formol-réaction (—) ; numération et formule sanguine :

G. R. 3.200.000

G. B. 4.000 avec poly. neutro 32 %
grands lympho. 2 %
pro lympho. 2 %
lymphocytes 64 %

le 24 avril 1946 : poids 11 kg 300 ; formol réaction (+) ; Takata
Ara (++) ; reprise de la température autour de 38°2 depuis 20 jours.

— **Donc rechute après 3 cures de Diamidine.**

— du 24 avril au 3 juin 1946 *Glucantime*
15 injections.

le 24 avril : injection de 2 cc de Glucantime, la fièvre est à 38°2.

le 26 avril : nouvelle injection de 2 cc, la fièvre s'élève à 39°8.

le 27 avril : élévation thermique à 40°1 et suspension de la médication
stibiée devant les signes cliniques suivants : reprise de la fièvre,
vomissements, râles de bronchite disséminés.

le 29 avril, le 2 et le 4 mai : on pratique 3 transfusions de 20 cc ; chute
nette de l'hyperthermie à 37° dès le 1^{er} mai.

Reprise du traitement stibié à des doses inférieures à celles
du début : 3 injections par semaine, soit au total 13 nouvelles injec-
tions : 2 de 1 cc ; 1 de 1 cc 1/2 ; 10 de 2 cc.

On a fait ainsi en tout 27 cc 50 de Glucantime, représentant
8 gr 25 de R.P. et 2 gr 337 de Sb.

le 29 mai 1946 : poids 11 kg 500.

Ces jours-ci, matières décolorées, clocher fébrile à 39° et on
cesse deux jours la médication stibiée. Bon état par ailleurs.

le 3 juin 1946 : poids 11 kg 590 (sortie). Rate en voie de diminution.

— On pratique une cure de consolidation avec *Diamidine*
9 injections : 240 mgr.

le 1^{er} juillet 1946 : poids 11 kg 720.

Formol-réaction : (—).

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.700.000

G. B. 7.200 avec poly. neutro 50 %
poly. éosino 1 %
monocytes 3 %
lymphocytes 46 %

Très bon état général ; pas de fièvre ; rate à peine palpable.

— le 29 décembre 1947 : pas de température, bon état général et excellent
appétit ; rate et foie normaux ; pas de ganglions superficiels.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.760.000

G. B. 9.100 avec poly. neutro 47 %
poly. baso. 5 %
poly. éosino 1 %
monocytes 4 %
lymphocytes 43 %

Guérison confirmée après un recul de 25 mois.

Cas sévère. Guérison par l'association *Diamidine-Glu-*
cantime.

Observation n° 220 :

Aïte... Yvette (Giraud).

Vue à la consultation le 8 novembre 1945. Agée de 3 ans 1/2 (née le 17 juillet
1942), pesant 14 kg. — Début : il y a un mois par pâleur marquée, quelques accès
fébriles, augmentation de volume de l'abdomen, toux légère, abattement, poids
stationnaire.

EXAMEN : Abdomen très augmenté de volume ; rate descendant au-dessous de l'horizontale ombilicale (18 cm de grand axe) ; foie débordant de 3 travers de doigt le R.C. (10 cm sur la ligne mamelonnaire) ; ganglions perceptibles dans les territoires périphériques inguinaux, axillaires et cervicaux. Cuti (+).

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Formol-leucogel-réaction : opacification et gélification totales en 15 minutes.

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.260.000

G. B.	2.400 avec poly. neutro	15 %
	monocytes	23 %
	lymphocytes	58 %
	métamyélo.	4 %

Anisocytose et poikilocytose.

Hémoglobine 80 %.

Ponction tibiale le 13 novembre 1945 : fourmillement de leishmania.

TRAITEMENT :

Trois transfusions de 20 cc.

- du 13 novembre au 7 décembre 1945 *Diamidine*
11 injections ; une injection tous les deux jours. 2 de 1/2 cc ;
2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 1 de 2 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 2 de 2 cc. —
A la septième injection, il apparaît un œdème de la face.

- Courant décembre 1945 : Pneumonie, traitée par sulfamides.

Le 7 janvier 1946 : poids 14 kg 100.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.500.000

G. B.	4.400 avec poly. neutro	47 %
	monocytes	10 %
	lymphocytes	43 %

Formol-réaction : (—).

Takata Ara (+).

- du 10 janvier au 21 février 1946 *Diamidine*

La première injection, suivie d'une élévation de température, nécessite une interruption de 15 jours dans le rythme des injections.

Au total, 15 injections : 3 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 6 de 2 cc : 370 mg. — La température revient à 37°.

le 28 février 1946 : poids 14 kg 100.

Formol-réaction : (—).

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.600.000

G. B.	13.000 avec poly. neutro	78 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	7 %
	lymphocytes	15 %

Rate déborde de 3 travers de doigt le R.C. (13 cm de grand axe) ; foie déborde de 1 travers de doigt le R.C.

On prescrit 15 séances de rayons ultra-violetes. La température reste aux environs de 37° jusqu'au 19 mars.

- du 19 mars au 1^{er} juillet 1946 *Diamidine*

16 injections (et 3 transfusions de 20 cc.) au total 420 mg.

le 14 juin :

Formol-réaction (+).

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B.	5.200 avec poly. neutro	62 %
	poly. éosino	4 %
	monocytes	4 %
	lymphocytes	30 %

1^e 26 juin 1946 : poids 15 kg 100.

Bon état général; rate déborde de 3 travers de doigt le rebord costal (12 cm de grand axe) ; foie déborde de 1 travers de doigt le R.C. ; ganglions superficiels.

— du 26 juin au 23 juillet 1946 *Glucantime*
13 injections, une tous les deux jours en moyenne : 2 de 1 cc 1/2 ;
2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 7 de 2 cc : 6 gr de R.P. ou 1 gr 70 de Sb.
L'apyrexie dure depuis le 2 avril 1946.

1^e 23 juillet 1946 : poids 15 kg 100.

Formol-réaction : gélification en 30 minutes.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.500.000

G. B.	7.000 avec poly. neutro	46 %
	poly. éosino	6 %
	monocytes	5 %
	lymphocytes	43 %

Rate toujours palpable; déborde de 2 travers de doigt le R.C. (grand axe 12 cm). Foie normal. Apyrexie maintenue. Traitement suspendu à la sortie du malade.

1^e 1^{er} octobre 1946 : poids 16 kg.

Rate à peine palpable ; pas de fièvre ; bon état général.

1^e 12 décembre 1946 : Enfant revu lors d'une angine ; excellent état général.

1^e 30 décembre 1947 :

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.460.000

G. B.	11.700 avec poly. neutro	58 %
	poly. éosino	4 %
	poly. baso.	1 %
	monocytes	6 %
	lymphocytes	31 %

Guérison confirmée après un recul de 25 mois.

Cas grave. Amélioration par la *Diamidine*. Stibio-intolérance au *Néostam*. Guérison par le *Glucantime*.

Observation n° 221 :

Cas.. Sauveur (Giraud).

Vu à la consultation le 10 juillet 1945. Agé de 1 an 1/2 (né le 18 décembre 1943), pesant 10 kg 800. — Début : depuis un mois, anorexie, amaigrissement, fièvre irrégulière, pâleur, ballonnement abdominal. De plus, toussé et vomit depuis deux jours.

EXAMEN : Enfant très pâle, « cireux », rate descendant dans la fosse iliaque droite, en forme d'équerre, et déborde à droite la ligne médiane (20 cm de grand axe) ; foie déborde de 3 travers de doigt le R.C. (10 cm sur la ligne mamelonnaire) ; pas de ganglion dans les territoires périphériques.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B.	4.000 avec poly. neutro	46 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	2 %
	lymphocytes	48 %

Formol-leucogel-réaction : (—).

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— en juillet-août, on fait une cure de *Diamidine*
environ 12 injections : 360 mg.

le 4 décembre 1945 : poids 11 kg 200 ; rate stationnaire.

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.700.000

G. B. 4.000 avec poly. neutro 37 %
monocytes 3 %
lymphocytes 56 %
grands lympho. 4 %

Formol-réaction : (—).

Takata Ara : légèrement (+).

A l'examen: enfant très pâle, ventre gros, rate très grosse ombilicale (17 cm de grand axe) ; foie déborde de 2 travers de doigt le R.C. (8 cm de hauteur) ; ganglions perceptibles dans les territoires superficiels. L'enfant saigne facilement à la moindre piqûre.

— Du 7 décembre 1945 au 9 janvier 1946 *Diamidine*
15 injections: 3 de 1 cc; 2 de 1 cc 1/2; 10 de 2 cc; en tout 520 mg.

La température revient à 37°, mais on note encore quelques oscillations thermiques. Rate stationnaire. Etat cachectique.

— le 11 janvier 1946 : 11 kg 700 *Néostam*
injection de 5 cg de Néostam et 1/4 mg Adrénaline.

le 14 janvier : injection de 5 cg de Néostam et 1/4 mg Adrénaline.

le 16 janvier : injection de 10 cg de Néostam et »

le 18 janvier : poids 11 kg 300. On fait une série de rayons U.V.

le 19 janvier : injection de 5 cg de Néostam et 1/4 mg Adrénaline.

le 21 janvier : injection de 5 cg de Néostam et 1/4 mg Adrénaline.

le 23 janvier : injection de 10 cg de Néostam, 1/4 mg Adrénaline et huile étherée camphrée.

La température s'élève alors à 39°. On a pratiqué en tout 40 cg de Néostam en 6 injections. La sixième injection de 10 cg de Néostam a ainsi provoqué : hyperthermie, vomissement, abattement.

le 21 janvier : on notait une température oscillant entre 38° et 39°, de légers râles épars dans les deux poumons.

le 24 et le 27 janvier : transfusions de 20 cc et sang ^{trans} musculaire 15 cc.
du 25 au 29 janvier : 13 gr de Sulfadiazine.

— du 30 janvier au 27 février 1946 *Diamidine*
13 injections: 2 de 1 cc; 2 de 1 cc 1/2; 9 de 2 cc: 460 mg; la rate a légèrement diminué depuis le dernier épisode pulmonaire; enfant somnolent.

le 26 février 1946 : on note une poussée thermique à 39°2; l'abdomen est dilaté, la rate est grosse.

le 28 février 1946 : Rougeole.

le 19 mars 1946 : poids 11 kg 400. Bon état général; pas de fièvre; rate à peine palpable, dépasse de 1 à 2 travers de doigt le R.C.; foie normal; pas de ganglion dans les territoires superficiels.

le 2 avril 1946 : poids 12 kg 100. Etat général très bon; plus de fièvre; rate à peine perceptible; foie normal.

le 14 mai 1946 : poids 12 kg 350. Pas de température; bon état général; rate de 8 cm de grand axe; foie débordant de un travers de doigt le rebord costal.

Formol-réaction : (—).

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.300.000

G. B. 7.400 avec poly. neutro 36 %
poly. éosino 1 %
monocytes 11 %
lymphocytes 52 %

— du 14 mai au 7 juin 1946 *Diamidine*
12 injections: 2 de 1/2 cc; 2 de 1 cc; 2 de 1 cc 1/2; 6 de 2 cc: 360 mg.

Tout au long de la série, la température se maintient le plus souvent inférieure à 37° (entre 35°4 et 37°8).

le 17 mai 1946 : poids 12 kg 200.

Formol-réaction : gélification en 1 heure.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.000.000

G. B.	7.200 avec poly. neutro	41 %
	monocytes	12 %
	lymphocytes	47 %

le 10 juin 1946 : pôle inférieur de la rate à peine palpable ; foie déborde de un travers de doigt le R.C.

le 20 juin 1946 : poids 12 kg 500. Enfant fébricitant ; rate toujours palpable à bout de doigt.

-- du 20 juin au 16 juillet 1946 *Glucantime*

12 injections à raison de 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 2 de 6 cc : en tout 5 gr 40 de R.P. ou 1 gr 53 de Sb. Série très bien supportée sans phase négative ; disparition des poussées thermiques à la sixième injection.

le 18 juillet 1946 : poids 12 kg 810.

Formol-réaction : (—).

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.800.000

G. B.	6.500 avec poly. neutro	35 %
	poly. éosino	7 %
	monocytes	6 %
	lymphocytes	52 %

Etat général bon ; température encore irrégulière, mais sans poussées thermiques ; rate à peine palpable ; foie normal.

le 19 septembre 1946 : poids 13 kg 300.

Formol-réaction : (—).

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.850.000

G. B.	8.500 avec poly. neutro	48 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	5 %
	lymphocytes	46 %

Très bon état général ; pas de fièvre ; foie normal ; rate à peine palpable.

le 16 janvier 1947 : poids 14 kg 300. Bon état général ; rate encore palpable.

Guérison confirmée après 25 mois de recul.

Cas moyen. Rechute après 2 séries de *Diamidine*. Guérison par le *Glucantime*.

Observation n° 223 :

Cam... Mireille (Giraud. Salmon, Rathelot).

Vu à la consultation le 2 mars 1946. Agée de 3 ans 1/2 (née le 30 juillet 1942), pesant 11 kg 500. — Début : par état fébrile oscillant, anorexie, sueurs nocturnes apparues depuis un mois et amaigrissement important.

EXAMEN : Abdomen météorisé avec circulation collatérale, sans signes d'ascite ; rate volumineuse descendant au-dessous de l'ombilic (14 cm de grand axe) ; foie débordant de 3 travers de doigt le R.C. (7 cm 1/2 sur la ligne mamelonnaire) ; micropolyadénopathies inguinales.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B.	5.000 avec poly. neutro	32 %
	poly. éosino	3 %
	monocytes	6 %
	lymphocytes	59 %

Formol-réaction : (+).

Takata Ara : (+).

Réaction au peptonate de fer : (+).

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— du 7 mars 1946 au 19 avril *Diamidine*
15 injections : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 9 de 2 cc,
en tout 480 mg.

— une autre série est pratiquée de *Diamidine*
identique à la première : 480 mg.

le 6 août 1946 : reprise de la température à 40° ; mauvais état général ;
abdomen volumineux ; pâleur ; diarrhée ; rate dans la fosse iliaque
gauche et dépasse de 3 travers de doigt la ligne ombilicale ; foie
déborde de 3 travers de doigt le R.C. Pas d'adénopathies impor-
tantes.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B.	5.000 avec poly. neutro	23 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	74 %

— du 10 août au 5 septembre 1946 *Glucantime*
(Deux transfusions de 20 cc).

12 injections : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 6 de 2 cc,
en tout 5 gr 40 de R.P. ou 1 gr 53 de Sb. (à raison de 3 injections
par semaine).

le 3 septembre 1946 : poids 12 kg 800 ; le traitement terminé, il n'y a
plus de fièvre ; la rate est verticale : pôle inférieur au niveau de
l'horizontale ombilicale et déborde de 5 travers de doigt le R.C. ;
foie non palpable ; bon teint ; pas de pâleur ; appétit correct.

novembre 1947 : excellent état général.

le 7 janvier 1948 : poids 18 kg ; très bon état général ; plus de fièvre ;
rate non perçue ni à la palpation, ni à la percussion ; foie normal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.130.000

G. B.	7.600 avec poly. neutro	43 %
	poly. éosino	7 %
	monocytes	6 %
	lymphocytes	44 %

Guérison confirmée après un recul de 24 mois.

Cas moyen. Amélioration par *Diamidine*. Guérison par
Glucantime.

Observation n° 224 :

Gaz... France (Giraud).

Vue à la consultation le 22 janvier 1946. Agée de 7 mois (née le 28 juin 1945),
pesant 6 kg 350. — Début : il y a un mois environ par accès fébriles irréguliers,
pâleur, poids stationnaire, inappétance et augmentation du volume de l'abdomen.

EXAMEN : pâleur marquée, rate descendant au-dessous de l'horizontale ombi-
licale (11 cm de grand axe), foie normal.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.960.000

G. B.	6.600 avec poly. neutro	9 %
	monocytes	14 %
	lymphocytes	77 %

Formol-leucogel-réaction : (—).

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

3 transfusions de 20 cc.

— du 26 janvier au 27 février 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ;
9 de 2 cc : 480 mg.

le 5 mars 1946 : poids 6 kg 550.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.300.000

G. B.	5.000 avec poly. neutro	17 %
	monocytes	2 %
	lymphocytes	81 %

Formol-réaction : (—).

Rate encore grosse, dépassant de 3 travers de doigt le R.C.; foie normal.

— du 11 mars au 12 avril 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ;
9 de 2 cc : 480 mg.

le 16 avril 1946 : poids 6 kg 900.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.700.000

G. B.	3.400 avec poly. neutro	21 %
	monocytes	19 %
	lymphocytes	60 %

Formol-réaction : (—).

Takata Ara : (—).

Réaction au peptonate de fer : (—).

Apyrexie, bon état général, rate encore perceptible sur 3 travers de doigt ; foie normal.

— du 29 avril au 31 mai 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine, comme ci-dessus.

le 4 juin 1946 : poids 7 kg.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.100.000

G. B.	4.800 avec poly. neutro	34 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	20 %
	lymphocytes	45 %

Formol-réaction : (—).

— du 4 juin au 5 juillet 1946 *Glucantime*
15 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ;
8 de 2 cc, en tout 6 gr 75 de R.P. ou 1 gr 912 de Sb.

le 9 juillet 1946 : poids 7 kg 300 ; enfant en bon état, n'a plus de fièvre ;
rate à peine palpable ; foie normal ; pas de ganglions dans les ter-
ritoires superficiels.

le 23 juillet 1946 : poids 7 kg 500 ; état général bon ; pas de tempéra-
ture ; rate encore palpable, dépassant de 1 à 2 travers de doigt le
R.C. ; foie dépassant aussi de 1 travers de doigt.

le 8 octobre 1946 : poids 8 kg 800.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.400.000

G. B.	8.500 avec poly. neutro	31 %
	poly. éosino	4 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	62 %

Formol-réaction : (—).

Guérison confirmée après un recul de 25 mois.

Cas sévère. Guérison due au *Glucantime* après plusieurs cures de *Diamidine*.

Observation n° 225 :

Hor... Annie (Giraud, Aman Bernard).

Vue à la consultation le 14 janvier 1946. Agée de 4 ans (née le 30 avril 1942), pesant 11 kg 300. — Début : il y a deux mois par fièvre irrégulière, pâleur accentuée, amaigrissement, frilosité, anorexie.

EXAMEN : enfant maigre et pâle ; rate hypertrophiée, dépassant de 2 travers de doigt le R.C. (11 cm de grand axe) ; foie dépassant de 3 travers de doigt (10 cm sur la ligne mamelonnaire) ; ganglions inguinaux, cervicaux, axillaires hypertrophiés. A l'auscultation, signes de bronchite diffuse.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.600.000

G. B.	5.800 avec poly. neutro	26 %
	monocytes	8 %
	lymphocytes	66 %

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— du 15 janvier au 15 février 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ;
9 de 2 cc : 480 mg.

le 19 février 1946 : poids 12 kg 500.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.500.000

G. B.	6.500 avec poly. neutro	35 %
	poly. éosino.	5 %
	monocytes	12 %
	lymphocytes	48 %

Formol-réaction : légère gélification en 40 minutes.

Température normale ; rate à peine palpable ; foie débordant de 1 travers de doigt. Teint coloré.

le 5 mars 1946 : poids 12 kg 500.

— du 5 mars au 15 avril 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 480 mg.

le 7 mars 1946 :

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.200.000

G. B.	9.000 avec poly. neutro	42 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	55 %

Formol-réaction : (—).

Rate déborde de 3 travers de doigt le R.C. ; foie déborde de 2 travers de doigt.

— du 7 mai au 10 juin 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 480 mg.

le 12 juin 1946 :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.700.000

G. B.	5.400 avec poly. neutro	41 %
	poly. éosino	3 %
	monocytes	5 %
	lymphocytes	51 %

Formol-réaction : (+) en 15 minutes.

Enfant un peu pâle, rate encore augmentée de volume, sous-ombilicale (9 cm 1/2 de grand axe) ; foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal.

— du 13 juin au 20 juillet 1946 *Glucantime*

15 injections, 3 par semaine environ : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ;
2 de 1 cc 1/2 ; 9 de 2 cc : 7 gr 20 de R.P. ou 2 gr 04 de Sb.
le 16 juillet 1946 : poids 13 kg 200.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.300.000

G. B.	7.000 avec poly neutro	38 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	57 %

Formol-réaction : opacification et gélification en 15 minutes.

L'enfant paraît amélioré, pas de fièvre, rate débordé encore le R.C.
de 2 à 3 travers de doigt, le foie aussi.

le 23 juillet 1946 : Rate palpable dépassant toujours de 3 travers de
doigt le R.C. ; foie débordant de 1 travers de doigt.

— du 10 septembre au 14 octobre 1946 *Glucantime*
15 injections, 3 par semaine, aux mêmes doses, soit au total 7 gr 20
de R.P. ou 2 gr 04 de Sb.

le 17 octobre 1946 : poids 14 kg 400.

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.900.000

G. B.	7.000 avec poly. neutro	39 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	5 %
	lymphocytes	55 %

Formol-réaction : légère gélification en 7 heures (+) en 23 heures.

Très bon état ; pas de fièvre ; rate à peine palpable.

le 14 novembre 1946 : poids 14 kg 500.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.350.000

G. B.	12.000 avec poly. neutro	40 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	14 %
	lymphocytes	44 %

Formol-réaction : (—).

Foie un peu volumineux ; rate à peine perceptible.

le 30 décembre 1947 : poids 16 kg 600.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.450.000

G. B.	8.400 avec poly. neutro	33 %
	poly. éosino	5 %
	monocytes	9 %
	lymphocytes	53 %

Plus de température ; bon appétit ; rate ni palpable, ni perceptible ;
foie dépasse de 1 travers de doigt le R.C.

Guérison confirmée après un recul de 22 mois.

Cas vu précocement ; guérison rapide par l'association
Diamidine-Glucantime.

Observation n° 227 :

Ros... François.

Vu à la consultation le 23 avril 1946. Agé de 3 ans. — Début : il y a dix
jours par pâleur, ballonnement de l'abdomen, douleurs abdominales, selles avec
sang et glaires, ténésme, épreintes douloureuses, vomissement et toux (en contact
avec des chiens dans son jardin).

EXAMEN : Enfant d'aspect anémique avec teinte grisâtre du visage ; taches
purpuriques importantes sur le tronc et les membres ; l'enfant saigne très
facilement au niveau des points de piqûre. Température oscillant entre
38° et 39° avec quelques clochers thermiques irréguliers dans la journée.

Rate descend dans la fosse iliaque, ne s'étalant pas dans le sens horizontal. Foie normal. Pas d'adénopathies. Signes de congestion importante de la base de l'hémitorax gauche, surajoutés à des signes de bronchite diffuse.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Formol-leucogel-réaction : aucune opacification ni gélification au bout de 2 heures ; au bout de 16 heures, gélification avec opacification très nette.

Takata Ara : (+).

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.500.000

G. B.	3.000 avec poly. neutro	55 %
	poly. éosino	
	monocytes	8 %
	lymphocytes	37 %

Signe du lacet : (+).

Temps de saignement : 6 minutes.

Temps de coagulation : indéfini.

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

3 transfusions de 20 cc, Alunozal, Bufox.

— du 1^{er} mai au 4 juin 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 1 de 1 cc ; 5 de 1 cc 1/2 ;
7 de 2 cc : 470 mgr.

le 10 mai 1946 : poids 12 kg 350. Apyrexie ; rate toujours aussi volumineuse.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.700.000

G. B.	3.800 avec poly. neutro	66 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	8 %
	lymphocytes	25 %

le 12 mai 1946 : température à 38° ; signes de bronchite.

le 25 mai 1946 : examen O.R.L. : paracanthèse oreille droite.

le 8 juin 1946 : Diamidine terminée depuis deux jours ; la rate a diminué de volume : hauteur 15 cm ; bon état général ; la somnolence que présentait l'enfant depuis quelque temps a disparu ; pommettes plus colorées.

— du 13 juin au 11 juillet 1946 *Glucantime*
14 injections : 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ;
8 de 2 cc : 6 gr 60 de R.P. ou 1 gr 87 de Sb (apyrexie dès la seconde injection).

le 21 juin 1946 : Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B.	6.000 avec poly. neutro	54 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	10 %
	lymphocytes	35 %

Rate diminuée mais toujours très bien perçue. Malade apyrétique.

le 12 juillet 1946 : poids 14 kg 500 ; apyrexie ; rate diminuée de volume.

— du 17 juillet au 17 août 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 580 mgr.

le 19 juillet 1946 : Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B.	10.000 avec poly. neutro	40 %
	monocytes	1 %
	lymphocytes	59 %

Guérison confirmée après un recul de 24 mois.

Cas sévère. Guérison par association *Diamidine-Glucon-tine* en séries alternées.

Observation n° 229 :

Ber... André (Giraud, Sébahcum).

Vu à la consultation le 6 juin 1946. Agé de 13 mois (né le 10 mai 1945), pesant 8 kg 200. — Début : par épisodes d'accès fébriles, amaigrissement, pâleur.

EXAMEN : enfant pâle, au psychisme diminué, ne se tient pas debout, fontanelle non fermée. Rate descendant à l'horizontale ombilicale (9 cm 5 de grand axe). Foie débordant de 2 travers de doigt le R.C. Adénopathies dans les territoires superficiels. Céphalose dorsale marquée. A noter : contact avec 2 chiens malades.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.350.000

G. B. , 7.700 avec poly. neutro	3,5 %
monocytes	4,5 %
lymphocytes	92 %

Formol-réaction : positive en 45 minutes.

Takata-Ara : (+).

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— de juin au 10 juillet 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 11 de 1 cc 1/2 : 390 mgr.

le 16 juillet 1946 : Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B. 7.500 avec poly. neutro	26 %
poly. éosino	1 %
monocytes	2 %
lymphocytes	71 %

Formol-réaction : gélification en 3 minutes ; opacification en 10 m. Enfant toujours pâle et subfébrile. A maigri de 300 gr. Rachitisme accentué. A tendance à saigner au point de piqure. Rate descend à l'horizontale ombilicale (10,5 cm de grand axe). Foie déborde de 3 travers de doigt le R.C. Micropolyadénopathies.

— On pratique alors 6 injections de *Glucon-tine*
2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 : 1 gr 80 de R.P. ou 0 gr 510 de Sb. Les cinquième et sixième injections ont provoqué des poussées thermiques (40°).

— On reprend alors *Diamidine*
15 injections de 1/2 à 2 cc : 480 mg. Une injection par jour (du 13 septembre au 1^{er} octobre).

le 13 septembre 1946 : Numération et formule sanguine :

G. R. 3.400.000

G. B. 8.400 avec poly. neutro	36 %
poly. éosino	5 %
monocytes	2 %
lymphocytes	57 %

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 4 minutes.

le 22 octobre 1946 : poids 9 kg 690.

Formol-réaction : gélification en 46 minutes.

Takata Ara : (—).

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.200.000

G. B. 10.600 avec poly. neutro	35 %
--------------------------------	------

monocytes 2 %
lymphocytes 63 %

Les injections sont terminées depuis un mois et on ne note pas de fièvre ; la rate est à peine palpable ; le foie normal ; bon état général.

le 12 décembre 1946 :

Formol-réaction : faiblement positive.

Takata Ara : de même.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.720.000

G. B. 7.900 avec poly. neutro 17 %
 poly. éosino 3 %
 monocytes 7 %
 lymphocytes 73 %

Pas de fièvre, mais la rate déborde toujours de 2 travers de doigt le R.C. ; le foie aussi.

— On reprend une série de *Glucantime*
environ 12 injections, soit 5 gr 40 de R.P. ou 1 gr 53 de Sb.

le 2 février 1947 : poids 10 kg 700.

Formol-réaction : gélification en 45 minutes ; opacification nulle après 24 heures.

Takata Ara : (—).

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.600.000

G. B. 14.500 avec poly. neutro 50 %
 poly. éosino 1 %
 monocytes 5 %
 lymphocytes 44 %

Plus de fièvre ; la rate n'est plus perceptible à la palpation ; bon état général.

— Décembre 1947 : Excellent état.

Guérison confirmée après un recul de 18 mois.

Cas moyen. Guérison par l'association *Diamidine-Glu-*
cantime.

Observation n° 230 :

Pis.. Josette (Giraud, Jacques).

Vue à la consultation le 18 juillet 1946. Agée de 5 ans 1/2 (née le 9 mars 1941), pesant 16 kg 800. — Début : il y a un mois, avec pâleur, mauvais état général, anorexie, amaigrissement, augmentation de volume de l'abdomen.

EXAMEN : splénomégalie importante dépassant de 3 travers de doigt le R.C. (12 cm de grand axe ; atteint l'horizontale ombilicale) ; foie gros, dur et dépassant de deux travers de doigt le R.C. (7 cm sur la ligne mame-lonnaire) ; ganglions hypertrophiés dans les territoires superficiels ; lésions de grattage sur l'abdomen.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.500.000

G. B. 4.500 avec poly. neutro 20 %
 monocytes 9 %
 lymphocytes 71 %

Formol-réaction : opacification et gélification en 5 minutes.

Ponction tibiale : nombreux leishmania.

TRAITEMENT :

— du 1^{er} juillet au 4 août 1946 *Diamidine*
16 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 3 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ;

7 de 2 cc : 460 mg.

le 5 septembre 1946 : poids 17 kg 900.

La rate atteint l'ombilic, mobile.

le 17 septembre 1946 : poids 17 kg 800.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.400.000

G. B.	8.000 avec poly. neutro	30 %
	monocytes	5 %
	lymphocytes	65 %

Formol-réaction : gélification en 40 minutes ; opacification en 60 m.
Plus de fièvre ; rate mesurant 12 cm, dépasse de 3 travers de doigt le R.C. ; foie gros, dépasse de 2 travers de doigt le R.C. ; bon état général.

— du 20 septembre au 23 octobre 1946 *Glucantime*

14 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ;
8 de 2 cc : en tout 6 gr 60 de R.P. ou 1 gr 87 de Sb.

le 26 novembre 1946 : poids 18 kg 800.

Formol-réaction : (—).

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.950.000

G. B.	7.000 avec poly. neutro	41 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	8 %
	lymphocytes	50 %

Pas de fièvre ; très bon état général ; rate palpable juste sous le rebord costal ; foie dépasse de 2 travers de doigt le R.C.

— du 26 novembre au 30 décembre 1946 *Diamidine*

14 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ;
8 de 2 cc : 440 mg.

le 14 janvier 1947 : poids 18 kg 700.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.800.000

G. B.	8.500 avec poly. neutro	36 %
	poly. éosino	4 %
	monocytes	1 %
	lymphocytes	59 %

Formol-réaction : (—).

Bon état général ; plus de fièvre ; rate non palpable.

le 20 mars 1947 : poids 19 kg 200 ; la rate n'est pas perceptible.

le 17 avril 1947 : poids 19 kg 400.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.900.000

G. B.	9.000 avec poly. neutro	51 %
	poly. éosino	5 %
	monocytes	7 %
	lymphocytes	37 %

le 12 juin 1947 : A eu la coqueluche il y a deux mois ; aspect général bon ; rate à peine percutable, pas perceptible à la palpation.

le 6 novembre 1947 : poids 20 kg 500.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.450.000

G. B.	8.900 avec poly. neutro	39 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	10 %
	lymphocytes	49 %

Guérison confirmée après un recul de 20 mois.

Cas grave, vu tardivement. Incidents durant le traitement par le *Glucantime*, Stibio-intoxication mineure par le *Néostam*. Guérison avec la *Diamidine*.

Observation n° 232 :

Ca... Pauline (Giraud).

Vue à la consultation le 29 août 1946. Agée de 14 ans 1/2 (née le 25 octobre 1931). — Début : il y a six mois, rougeole grave avec signes méningés et épidémiques ; puis convalescence avec fièvre irrégulière pseudopallidité, vomissements, diarrhée, transpiration abondante nocturne, asthénie et douleurs articulaires des genoux et des orteils avec œdèmes malléolaires (intradermoréaction à la mélitine «—»).

EXAMEN : Jeune fille de développement normal, amaigrie, asthénique, langue saburrale, pâleur des téguments et des muqueuses. Rate descendant dans la fosse iliaque droite, palpable ; incisures nettes (28 cm de grand axe) ; foie débordant de 2 travers de doigt. Pas d'adénopathies.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.800.000

G. B.	4.000 avec poly. neutro	25 %
	monocytes	8 %
	lymphocytes	67 %

Formol-réaction : gélification et opacification en 2 minutes.

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENTS pratiqués antérieurement :

— du 15 juin au 5 juillet 1946 *Anthiomaline*
4 injections de 1/4 cc ; 1.2 cc ; 1 cc ; 2 cc.

puis *Stibyal*
5 injections : 2 de 2 cgr ; 2 de 4 cgr ; 1 de 6 cgr.

— du 3 août au 30 septembre 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 2 de 1 cc ; 1 de 2 cc ; 3 de 2 cc 1/2 ;
2 de 3 cc ; 2 de 3 cc 1/2 ; 5 de 4 cc : 890 mgr.
Disparition de la température ; amélioration considérable de l'état
général ; rate non modifiée de volume.

— Le 2 octobre 1946, on commence le *Glucantime*
1^{re} injection de 1 cc : le 2 octobre ;
2^e injection de 1 cc : le 4 octobre ;
3^e injection de 2 cc : le 7 octobre ;
4^e injection de 2 cc : le 10 octobre.

le 15 octobre : abcès important de la fesse droite.

le 21 octobre : abcès incisé et reprise du traitement par le *Glucantime*.

le 31 octobre : la rate mesure 20 cm dans son grand axe.

le 12 novembre : après 4 nouvelles injections de *Glucantime*, apparition
d'une tuméfaction de la fesse gauche qui se résorbe sans incision.

le 19 novembre : on abandonne le *Glucantime* après avoir pratiqué les
doses suivantes : 2 de 1 cc ; 2 de 2 cc ; 4 de 3 cc : 5 gr 40 de R.P.
ou 1 gr 53 de Sb.

— On a alors recours à une thérapeutique stibiée intraveineuse
avec *Néostam*
injections (en grammes) : 2 de 0,05 ; 3 de 0,10 ; 2 de 0,15 ; 2 de 0,20.
Aux 7^e et 9^e injections, apparition de céphalées, vomissements, dou-
leurs abdominales et, de nouveau, interruption du traitement.

le 2 décembre 1946 : Etat général excellent, appétit très bon ; la rate
dépasse à peine le rebord costal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.760.000

G. B.	8.100 avec poly. neutro	51 %
-------	-------------------------	------

poly. éosino	2 %
monocytes	6 %
lymphocytes	41 %

le 17 décembre 1946 : poids 52 kg 200. Etat général bon ; plus de fièvre ; nette amélioration de la numération et formule sanguine ; rate palpable (12 cm de grand axe) ; foie normal.

— On prescrit alors *Diamidine*
environ 15 injections : 890 mg.

le 2 avril 1948 : revient consulter pour fièvre vespérale aux alentours de 38° à 38°5 depuis 15 jours ; appétit bon ; n'a pas maigri ; rate ni palpable ni percutable ; foie normal ; examen négatif par ailleurs. Numération et formule sanguine :

G. R. 3.560.000

G. B.	9.500 avec poly. neutro	53 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	5 %
	lymphocytes	34 %
	érythroblastes	1 %

Cuti-réaction : (—).

Radiographie thoracique : normale.

Sédimentation : 1 heure : 8 mm ; 2 heures : 16 mm.

Sérodiagnostics de Wright, de Widal : négatifs.

Pas d'albumine dans les urines.

Recherche des amibes dans les selles : (—).

Pas d'hématozoaires en goutte épaisse.

Formol-réaction : (—) au bout de 24 heures.

— Le 15 avril 1948 : Enfant en bonne santé avec très bon état général.

En conclusion : ce dernier épisode n'est pas imputable à la leishmaniose.

Guérison confirmée après un recul de 20 mois.

Cas moyen. Amélioration par une cure de *Diamidine*.
Guérison due au *Glucantime*.

Observation n° 233 :

Ber... Monique (Giraud, Sébahoum).

Vue à la consultation le 19 septembre 1946. Agée de 4 ans (née le 3 novembre 1942), pesant 14 kg 800. — Début : pleurite en mars avec cutiréaction positive. Depuis, présente un peu de fièvre et touse légèrement ; perte de l'appétit ; amaigrissement de 2 kg en 3 mois ; sueurs nocturnes abondante ; facilement dyspnétique. En contact avec un chien atteint de paralysie du train postérieur et mort en avril 1946. — Son frère André a été vu à la consultation en juin 1946 et traité pour kala-azar (observation n° 229).

EXAMEN : Enfant pâle, amaigri, abdomen augmenté de volume. Rate très grosse, bien palpable, mobile ; pôle inférieur à 4 travers de doigt sous les fosses côtes ; foie normal ; micropolyadénopathies cervicales et inguinales.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Formol-réaction positive en un quart d'heure.

Takata-Ara : +++ en 3 minutes.

Réaction au peptonate de fer : +++ précipité immédiat.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.200.000

G. B.	6.200 avec poly. neutro	11 %
	monocytes	8 %
	lymphocytes	81 %

Trois ponctions tibiales ont été négatives.

Ponction de rate : présence de leishmania le 26 septembre 1946.

TRAITEMENT :

- du 1^{er} octobre au 18 octobre 1946 *Diamidine*
L'enfant est très pâle ; la rate est à l'horizontale ombilicale (14 cm de grand axe) ; le foie déborde de 3 travers de doigt le rebord costal (10 cm). On fait 20 injections de *Diamidine* : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 2 de 2 cc ; 2 de 2 cc 1/2 ; 2 de 3 cc ; 8 de 4 cc : 1060 mg.
- le 26 novembre 1946 : poids 15 kg 500. Bon état général ; plus de fièvre ; rate toujours très grosse : dépasse de 4 travers de doigt le R.C. (15 cm de grand axe) ; le foie dépasse aussi de 3 travers de doigt.
- On prescrit alors *Glucantime*
15 injections, 3 par semaine : en tout 7 gr 20 de R.P. ou 2 gr 04 de Sb.
- le 18 février 1947 : le traitement stibié est terminé depuis deux mois ; la rate est à peine palpable ; le foie est normal ; il n'y a plus de fièvre.
- le 14 mars 1947 : formol-réaction : négative.
Numération et formule sanguine :
G. R. 3.800.000
G. B. 6.100 avec poly. neutro 46 %
poly. éosino 9 %
poly. baso 1 %
monocytes 3 %
lymphocytes 41 %
- le 19 avril 1947 : poids 16 kg 300.
Numération et formule sanguine :
G. R. 3.800.000
G. B. 7.300 avec poly. neutro 54 %
poly. éosino 2 %
monocytes 5 %
lymphocytes 39 %
- le 3 janvier 1948 : Excellent état.

Guérison confirmée après un recul de 20 mois.

Cas vu tardivement. Stibio-intolérance au *Glucantime*.
Guérison due à la *Diamidine*.

Observation n° 234 :

Riz... Christiane (Giraud, Bocca, Fortineau).

Vue à la consultation le 13 juillet 1946. Agée de 13 mois (née le 31 mai 1945), pesant 8 kg 400. — Début : il y a un mois, par température élevée, puis fièvre avec clochers irréguliers, pâleur, augmentation du volume de l'abdomen. Episode congestif pulmonaire. En contact avec des chiens parasités.

EXAMEN : Enfant très pâle, au teint « laiteux » ; état général bien conservé ; abdomen augmenté de volume ; rate volumineuse dont on sent le pôle inférieur sous l'horizontale ombilicale (11 cm de grand axe) ; foie normal ; pas de ganglions perceptibles.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.200.000

G. B. 5.300 avec poly. neutro 6 %
monocytes 91 %
lymphocytes 3 %

Formol-réaction : opacification rapide ; gélification en 2 h. 30.

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

- du 18 juillet au 19 août 1946 *Diamidine*
 14 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 3 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ;
 5 de 2 cc : 380 mg.
- le 22 juillet 1946 : Au début de la cure de Diamidine, on note une petite
 poussée fébrile à 38°8 ; on pratique 3 transfusions de 30 cc.
- le 7 août 1946 : rate 11 cm de grand axe : inchangée.
- le 9 août 1946 : poids 8 kg ; température à 40°8 ; paracentèses oreilles
 droite et gauche ; sulfamidothérapie pendant 4 jours ; 3 transfu-
 sions sanguines de 30 cc.
- le 19 août 1946 : poids 8 kg 400.
 Numération et formule sanguine :
 G. R. 3.000.000
 G. B. 6.000 avec poly. neutro 43 %
 poly. éosino 2 %
 monocytes 10 %
 lymphocytes 46 %
- le 23 août 1946 : poids 8 kg 600.
 Formol-réaction : gélification et opacification au bout de 45 minutes.
- le 26 août 1946 :
 Numération et formule sanguine :
 G. R. 2.700.000
 G. B. 8.500 avec poly. neutro 44 %
 monocytes 2 %
 lymphocytes 54 %
- le 26 août 1946, on commence le traitement stibié avec .. *Glucantime*
 le 26 : injection de 1/2 cc.
 le 28 : injection de 1/2 cc.
 le 29 : élévation thermique à 38°2, avec selles cholériformes, liqui-
 des, très fétides. On arrête l'antimoine qui a déclenché cette pous-
 sée diarrhéique ; immédiatement, sédation.
- le 6 septembre 1946 : poids 8 kg 550 ; rate perçue sous les fausses côtes,
 débordant à peine.
- le 14 septembre 1946 : poids 8 kg 850 ; 3 transfusions et
- du 1^{er} septembre au 1^{er} octobre 1946, reprise de *Diamidine*
 14 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 3 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ;
 5 de 2 cc : 380 mg.
 Numération et formule sanguine :
 G. R. 3.300.000
 G. B. 8.400 avec poly. neutro 50 %
 monocytes 2 %
 lymphocytes 48 %
- le 9 octobre 1946 : rate encore palpable.

Guérison confirmée après un recul de 23 mois.

Cas grave chez un enfant hypotrophique avec pleurésie
 purulente surajoutée et otite bilatérale. Guérison
 obtenue grâce au *Glucantime* après une cure de
Diamidine.

Observation n° 235 :

Dal.. Olga (Giraud, Olive).

Vue à la consultation le 24 septembre 1946. Agée de 18 mois, pesant 10 kg 800.
 — Début : il y a 4 mois par fièvre avec accès vespéraux, sueurs nocturnes et
 abattement, anémie et anorexie légère, toux. Contact avec un chien très parasité.

EXAMEN : Enfant dans de bonne constitution ; téguments infiltrés, pâles ;
 caractère irascible ; rate volumineuse, descendant dans la fosse iliaque
 gauche ; foie dépassant de 3 travers de doigt le R.C. ; pas d'adénopa-
 thies périphériques ; râles congestifs aux deux bases pulmonaires.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.400.000

G. B.	4.200 avec poly. neutro	14 %
	monocytes	8 %
	lymphocytes	84 %

Formol-réaction : gélification et opacification en 10 minutes.

Takata Ara : ++.

Réaction au peptonate de fer : précipité immédiat.

Ponction tibiale : présence abondante de leishmania.

TRAITEMENT :

- du 27 septembre au 1^{er} novembre 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 4 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ;
5 de 2 cc : 380 mg. Au cours du traitement par la Diamidine, il
survient un épisode infectieux pulmonaire traité par 10 transfusions
de 20 cc ; sulfamidothérapie ; pénicilline ; tonicardiaques ; extraits
de foie injectables (du 5 octobre au 21 octobre 1946).
le 5 octobre 1946 : poids 10 kg 600. Réapparition de la fièvre.
le 8 octobre 1946 : matité de la base du poumon, en arrière et à gauche ;
souffle et râles congestifs dans l'aisselle. En scopie : opacité légère
de la base gauche.
le 9 octobre 1946 : A la scopie : opacité assez importante des 2/3 infé-
rieurs de la plage gauche.
Persistance des signes d'auscultation et grosse matité importante
à gauche. Une ponction pleurale ramène quelques cc d'un liquide
louche. (Pénicilline locale : 30.000 UO).
Cytologie : pus à 80 % de poly. ; 20 % de lymphocytes altérés.
Germe : néant.
Rivalta : (+).
Albumine : 30 gr.
le 10 octobre : la radioscopie montre une opacité homogène de toute la
plage pulmonaire gauche.
le 11 octobre : chute de la température qui s'allume à nouveau le len-
demain.
le 14 octobre : grosse matité ; on poursuit les ponctions et les antibio-
tiques ; rate toujours très grosse.
le 15 octobre : matité pulmonaire gauche perçue en avant et en arrière ;
souffles et râles à la partie supérieure du poumon gauche ; rate
ombilicale ; état général satisfaisant.
le 17 octobre : matité persistante à gauche et en arrière ; souffle à la
partie supérieure de la matité.
le 21 octobre : rate toujours hypertrophiée.
le 25 octobre : La rate commence à diminuer de volume.
le 26 octobre :
Numération et formule sanguine :
G. R. 3.000.000
G. B. 6.000 avec poly. neutro 31 %
monocytes 5 %
lymphocytes 64 %
le 2 novembre 1946 : poids 9 kg 900. Rate à 2 travers de doigt au-des-
sous des fausses côtes.
le 4 novembre 1946 : Rate à 1 travers de doigt. Après 3 transfusions de
20 cc de sang :
— du 6 novembre au 8 décembre 1946 *Glucantime*
15 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 3 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ;
6 de 2 cc : au total 6 gr 20 de R.P. ou 1 gr 785 de Sb.
le 12 novembre 1946 : poids 9 kg 600. Rate notablement diminuée de
volume. Produit R.P. bien supporté.

le 18 novembre 1946 : poids 10 kg. Rate déborde toujours le R.C. d'un bon travers de doigt. Râles bronchiques à l'auscultation pulmonaire.
le 22 novembre 1946 : La rate est sous le rebord costal.
le 27 novembre 1946 :

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.380.000

G. B.	6.500 avec poly. neutro	35 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	61 %

le 30 novembre 1946 : Bon état général, mais de nouveau fièvre. Clocher thermique à 40° dû à otorrhée bilatérale très fétide, mais ne présentait plus de fièvre depuis 1 mois. Appétit conservé ; pas de diarrhée ; gros signes bronchiques diffus dans les deux plages pulmonaires à l'auscultation.

le 9 décembre 1946 : Rate à peine palpable à bout de doigt.

le 9 janvier 1948 : Excellent état général.

Guérison confirmée après un recul de 31 mois.

Accidents mineurs de la médication stibiée. Névrite sciatique importante avec séquelles. Guérison d'un cas sévère et vu tardivement par l'association *Glucantime-Diamidine*.

Observation n° 237 :

Tor., Georgette (Giraud, Pellicot).

Vue à la consultation le 22 mai 1946. Agée de 2 ans 1/2 (née le 19 novembre 1943), pesant 10 kg 800. — Début : il y a six mois, mauvais état général, perte de l'appétit, asthénie, amaigrissement, pâleur progressive, accès fébriles irréguliers et quotidiens.

EXAMEN : légère pâleur ; amaigrissement ; hypotrophie ; hypertermie ; otite bilatérale ; splénomégalie importante : rate descend jusqu'au pubis et dépasse la ligne médiane abdominale (21 cm de grand axe) ; foie dépassant de 2 travers de doigt le rebord costal (11 cm sur la ligne axillaire) ; micropolyadénopathies cervicales ; circulation collatérale abdominale ; éléments purpuriques à la face postérieure de la cuisse, mollet ; petites taches accchymotiques sur l'abdomen.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.800.000

G. B.	3.400 avec poly. neutro	36 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	12 %
	lymphocytes	51 %

Formol-leucogel-réaction : + en 30 minutes.

Ponction de moelle osseuse : très nombreux leishmania.

TRAITEMENT :

- du 24 mai au 26 juin 1946 *Diamidine*
15 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 1 de 1 cc ; 6 de 1 cc 1/2 ; 5 de 2 cc : 310 mg.
- le 14 juin 1946 : Rate 16 cm de grand axe ; otorrhée abondante et fétide.
- le 26 juin 1946 : Etat général médiocre ; rate encore très grosse : 16,5 cm de grand axe ; pus abondant des deux oreilles.
- du 1^{er} juillet au 26 juillet 1946 *Glucantime*
12 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 3 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ; 3 de 2 cc : au total 4 gr 50 de R.P. ou 1 gr 274 de Sb.

le 5 juillet 1946 : Numération et formule sanguine :

G. R. 3.700.000

G. B.	6.200 avec poly.	neutro	48 %
		poly. éosino	1 %
		monocytes	6 %
		lymphocytes	45 %

le 11 juillet 1946 : Au cours du traitement par le Glucantime, forte température à 39°2 (à la sixième injection de 1 cc).

le 14 juillet 1946 : Le traitement antimoiné n'a pas été interrompu ; nouvelle poussée de température sans malaise. Cependant l'enfant a maigri, mais la rate a nettement diminué de volume.

le 19 juillet 1946 : L'enfant a bien meilleure mine ; teint bien coloré ; a repris de joues et de poids ; la rate a notablement diminué de volume et mesure 12 cm de grand axe.

le 26 juillet : fin de la cure de 2168 R.P. ; état général-meilleur ; enfant bien coloré ; sort le 27 juillet de l'hôpital très amélioré.

le 28 août 1946 : Revient avec une amélioration très nette de son kala-azar, mais présente une diminution de la force musculaire avec légère atrophie et disparition des réflexes rotuliens et achilléens de la jambe droite ; l'enfant ne marche qu'à quatre pattes depuis un mois ; le début de cette névrite remonte aux environs de l'avant-dernière injection de Glucantime ; traitée par électrothérapie, mécano-thérapie, balnéations chaudes.

le 4 septembre 1946 : Numération et formule sanguine :

G. R. 3.900.000

G. B.	10.000 avec poly.	neutro	28 %
		monocytes	2 %
		lymphocytes	70 %

Le bord inférieur de la rate est à 1 cm au-dessus de l'horizontale ombilicale.

— On prescrit alors *Diamidine*
12 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 6 de 2 cc : 360 mg.

le 7 novembre 1946 : poids 11 kg 700 ; depuis 15 jours, date où l'électrothérapie a été terminée (15 séances), on note une amélioration très nette : l'enfant se tient debout, marche seule mais avec difficulté, en traînant la jambe ; bon appétit et bon état général. L'examen montre une amyotrophie de la cuisse droite. Le membre inférieur droit est en flexion ; il n'est pas douloureux à la palpation ; le pied droit est plus froid que le gauche ; les réflexes sont toujours absents. La rate est à peine palpable. Le foie est normal.

— En janvier 1948 : L'enfant est très bien à tous les points de vue, mais il traîne toujours sa jambe.

— En mars 1948 : Etat général excellent, mais atrophie nettement visible du membre inférieur droit et le malade marche en boitant ; cette atrophie est de 2 cm au mollet ; 8 cm au-dessus de la rotule ; 5 cm à la cuisse. Les réflexes rotuliens et achilléens sont absents à droite mais le pied n'est pas ballant. La rate n'est pas perceptible. Le foie est normal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.630.000

G. B.	6.900 avec poly.	neutro	37 %
		poly. éosino	1 %
		monocytes	4 %
		lymphocytes	58 %

Formol-réaction : aucune gélification ni opacification au bout de 24 heures.

Guérison confirmée après un recul de 23 mois.

Cas sévère. Guérison par *Glucantime* et *Diamidine* associés.

Observation n° 238 :

Las... Renée.

Vue à la consultation le 17 novembre 1946. Agée de 2 ans (née le 5 décembre 1944), pesant 9 kg 650. — Début : il y a 8 jours, coloration jaune des téguments avec accès fébriles. Cependant, adénopathie suppurée de l'aisselle droite incisée et hémorragies nasales apparues et durant depuis deux mois. Anorexie, pâleur.

EXAMEN : Ictère marqué appréciable sur la peau et les muqueuses ; la rate est très hypertrophiée, atteignant l'ombilic sur la ligne médiane et dépassant vers le bas l'horizontale ombilicale. Le foie déborde modérément le rebord costal. Micropolyadénopathies dans les territoires superficiels ; ecchymose frontale gauche visible.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Temps de saignement de plus de dix minutes.

Temps de coagulation normal.

Le signe du lacet est négatif.

La recherche de la résistance globulaire montre un début d'hémolyse dans 4,8 % de NaCl ; de plus, tendance hémorragique nette après ponction veineuse au pli du coude et ponction tibiale.

Cholestérolémie à 1,55 %.

Azotémie à 0,60.

La formol-gel-réaction est positive en deux minutes.

Les urines ne contiennent pas d'albumine, mais des traces de sels et pigments biliaires.

Ponction tibiale : présence de corps de Leishman.

Numération et formule sanguine :

G. R. 1.800.000

G. B.	7.000 avec poly. neutro	36 %
	monocytes	15 %
	lymphocytes	49 %

TRAITEMENT :

Transfusions répétées de 20 cc de sang. Extraits hépatiques injectables. Uroformine. Vitamine K.

— du 29 novembre 1946 au 3 janvier 1947 *Diamidine*
16 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 4 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ;
6 de 2 cc : autotal 440 mg.

Au cours de ce traitement, très bien supporté, nous devons noter que la petite excoriation saignotante située sous le menton n'a aucune tendance à disparaître depuis le 20 novembre 1946.

le 1^{er} décembre 1946, il apparaît un furoncle hémorragique au niveau de la paroi ombilicale, à 6 cm environ à droite de l'ombilic.

le 3 décembre, apparition de signes de bronchite surtout à gauche. Il n'y a plus d'ictère, ni hémorragies.

le 23 décembre survient sur les paupières une folliculite caractérisée par trois petits éléments légèrement hémorragiques. A l'auscultation, signes de bronchite diffuse. La rate descend à deux travers de doigt du pli inguinal.

le 26 décembre, ascension thermique à 41° avec signes généraux impressionnants (état submalin). Les signes de bronchite persistent toujours, surtout à droite.

le 3 janvier 1947, la cure de Diamidine terminée, nous notons : bon état général, pas de poussées fébriles élevées ; la rate diminue progressivement de volume.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.800.000

G. B.	5.300 avec poly. neutro	70 %
	monocytes	5 %
	lymphocytes	25 %

- du 6 janvier au 7 février 1947 *Glucantime*
 15 injections, tous les deux jours : 3 de 1/2 cc ; 3 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ; 6 de 2 cc : au total, 6 gr 30 de R.P. ou 1.785 gr de Sb.
 A noter, durant cette cure, une ascension thermique à 39°5 sans origine décelable avec quelques troubles digestifs, selles fétides et aqueuses, ballonnement abdominal (traités par Ganidan) ; de plus, nous avons vu apparaître deux petits furoncles, l'un au niveau de la lèvre supérieure, l'autre à la face interne de la cuisse droite. L'enfant a un excellent état général à la fin de la cure (poids 8 kg 900) et est moins grognon.

La rate est considérablement diminuée de volume et ne dépasse plus le rebord costal que de deux travers de doigt. Le foie est normal. On note toujours à l'auscultation quelques râles de bronchite.

Un mois après, le poids est de 10 kg, la formol-gel-réaction négative. La rate stationnaire ; des ganglions sont apparus.

- du 28 mars au 2 mai 1947 *Glucantime*
 15 injections, une tous les deux jours : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 2 cc ; 9 de 3 cc, donc au total 10,20 gr de R.P. ou 2,89 gr de Sb. Il apparaît pendant cette cure des adénopathies sous-maxillaires, bilatérales, douloureuses, inflammatoires ; la gorge est rouge, pleine de muco-pus, les canines en éruption ; la rate est à peine palpable ; le foie est normal ; l'enfant est apyrétique.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.000.000

G. B.	7.500 avec poly. neutro	17 %
	poly. éosino	7 %
	monocytes	15 %
	lymphocytes	61 %

Formol-gel-réaction : négative.

- du 6 mai au 7 juin 1947 *Diamidine*
 15 injections, trois par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 9 de 2 cc : au total, 480 mg.
 La cure terminée, la rate n'est plus perceptible ; on sent le pôle inférieur dans les grandes inspirations ; le foie est normal ; cependant micropolyadénopathies résiduelles dans les territoires superficiels. L'état général est bon (poids 10 kg 900).

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.500.000

G. B.	9.500 avec poly. neutro	35 %
	poly. éosino	9 %
	monocytes	1 %
	lymphocytes	55 %

le 8 juillet 1947, l'enfant pesait 11 kg 300.

- En janvier 1948, enfant en excellent état.

Guérison confirmée après un recul de 14 mois.

Cas moyen. Bons résultats obtenus par l'association
Glucantime et *Diamidine*.

Observation n° 239 :

Le., Madeleine (Géraud, Teulon).

Vue à la consultation le 3 avril 1946. Agée de 15 mois (née le 19 janvier 1945). — Début : marqué par de nombreux accès fébriles, chute de poids importante, anorexie, splénomégalie et hépatomégalie.

EXAMEN : pâleur des téguments et des muqueuses, hypotrophie légère (poids 9 kg 700), ballonnement abdominal marqué, rate très volumineuse descendant jusqu'à l'épine iliaque antérosupérieure gauche, foie débordant de deux travers de doigt le rebord costal, polymicroadénopathies dans les territoires superficiels.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.500.000

G. B.	3.200 avec poly.	neutro	18 %
		monocytes	3 %
		lymphocytes	79 %

Formol-gel-réaction : positive en 30 minutes.

Ponction de moelle osseuse : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— du 5 au 27 avril 1947 *Glucantime*
12 injections quotidiennes : 2 de 1 cc ; 2 de 2 cc ; 2 de 3 cc ; 6 de 4 cc : soit au total 10,80 gr de R.P. ou 3,06 gr de Sb.

La température qui, avant le traitement, présentait des clochers à 39-40°, se stabilise aux environs de 37,5 dès la troisième injection de Glucantime. A la fin de cette série, apyrexie totale : enfant plus coloré, plus vif, splénomégalie en nette régression (10 cm de grand axe) ; le foie ne débordé plus que d'un travers de doigt le R.C.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.400.000

G. B.	5.000 avec poly.	neutro	24 %
		monocytes	2 %
		lymphocytes	74 %

La formol-gel-réaction est positive en 45 minutes.

Au cours de cette cure, on a prescrit 3 transfusions de 20 cc de sang.

— du 13 au 24 mai 1947, nous pratiquons *Glucantime*
12 injections : 1 de 1 cc ; 1 de 2 cc ; 1 de 3 cc ; 9 de 4 cc : c'est-à-dire 12,6 gr de R.P. ou 3,57 gr de Sb.

A la fin de la cure, état général excellent : poids 10 kg 500 : la rate a bien diminué de volume, mais est encore palpable.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.800.000

G. B.	6.600 avec poly.	neutro	38 %
		monocytes	5 %
		lymphocytes	56 %

— du 29 mai au 23 juin 1947 *Diamidine*
12 injections, trois par semaine : 3 de 12 cc ; 3 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ; 3 de 2 cc : soit au total 300 mg.

A la fin de cette série, état général excellent (poids 10 kg 900) : apyrexie complète ; rate toujours un peu perçue ; foie normal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.200.000

G. B.	7.400 avec poly.	neutro	33 %
		monocytes	2 %
		lymphocytes	65 %

On note à ce moment-là un clocher thermique à 40° avec adénopathie cervicale droite, périadénite douloureuse, traitée banalement par sulfamidothérapie.

le 18 juillet 1947, nous revoyons l'enfant : l'état général est très bon (poids 12 kg) ; la rate n'est plus palpable.

le 9 janvier 1948 : excellent état.

Guérison confirmée après un recul de 14 mois.

Cas moyen. Guérison par *Glucantime*.

Observation n° 240 :

Ba... Annie (Giraud, Sansot).

Vue à la consultation le 1^{er} avril 1947. Agée de 3 ans (née le 27 avril 1944).

— Début : otite bilatérale il y a huit mois environ ; depuis ne reprend pas son état normal. Cependant, depuis deux mois, pâleur plus marquée, amaigrissement de trois kilogrammes (poids 11 kg 700), asthénie, anorexie, température aux environs de 38°, 38°5, sueurs nocturnes, toux légère.

EXAMEN : rate volumineuse descendant dans la fosse iliaque gauche et atteignant la ligne médiane (17 cm de grand axe) ; pôle inférieur profond dans le pelvis ; foie dépasse de trois travers de doigt le rebord costal (10 cm) ; micropolyadénopathies.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.800.000

G. B.	4.600 avec poly. neutro	28 %
	monocytes	8 %
	lymphocytes	64 %

Formol-gel-réaction : positive en trois minutes.

Ponction de rate : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— du 5 au 25 avril 1947 *Glucantime*

11 injections, 3 par semaine : 2 de 2 cc ; 2 de 3 cc ; 7 de 4 cc : 11,40 gr de R.P. ou 3,23 gr de Sb.

Dès la troisième injection, la température, antérieurement à 38°5-40°, s'effondre aux environs de 37°-37°4. A la fin de cette série, apyrexie totale ; meilleur appétit, bon état général ; régression très importante de la rate : pôle inférieur au niveau de l'ombilic (12 cm) ; le foie est redevenu normal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.700.000

G. B.	6.300 avec poly. neutro	30 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	1 %
	lymphocytes	67 %

le 13 mai 1947, on revoit l'enfant, qui n'a plus de fièvre, a repris du poids (12 kg 200) ; la rate ne déborde plus que de deux travers de doigt le rebord costal ; le foie est normal ; ganglions sans changement.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.300.000

G. B.	9.800 avec poly. neutro	26 %
	poly. éosino	10 %
	monocytes	6 %
	lymphocytes	58 %

Formol-gel-réaction : positive en 30 minutes.

— du 15 mai au 9 juin 1947 *Glucantime*

12 injections, une tous les deux jours : 2 de 2 cc ; 4 de 4 cc ; 6 de 5 cc, soit en tout : 15 gr de R.P. ou 4,25 gr de Sb.

Durant cette série, la courbe de température n'a pas varié d'un demi-degré. A la fin de la cure, bon état général ; apyrexie depuis le début de la série ; la rate est à peine palpable ; cependant, le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.650.000

G. B.	9.800 avec poly. neutro	46 %
-------	-------------------------	------

poly. éosino	1 %
monocytes	5 %
lymphocytes	48 %

le 18 septembre 1947, on revoit le petit malade qui a pris du poids (13 kg 600) ; ne présente pas de fièvre ; la rate n'est pas perçue : ni palpable, ni percevable ; le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.800.000

G. B.	6.000 avec poly. neutro	48 %
	moyens mono.	22 %
	petits mono.	16 %
	grands lympho.	6 %

— En janvier 1948 : excellent état général à tout point de vue.

Guérison confirmée après un recul de 14 mois.

Cas vu tardivement. Guérison rapide due au *Glucantime* en association avec la *Diamidine*.

Observation n° 241 :

Gabel., Joseph (Giraud, Mattéi, Quilici).

Vu à la consultation le 22 mai 1947. Agé de 5 ans, pesant 15 kg 200. — Début : il y a huit mois environ par œdème de la face et petit placard noirâtre sur la langue, avec température à 40°, puis pâleur, splénomégalie importante avec fièvre aux environs de 38°. Traité en Corse pour affection pulmonaire avec réaction péritonéale, puis pour kala-azar ; ponction de rate faite en Corse : présence de leishmania.

EXAMEN : Enfant pâle avec rate énorme descendant au-dessous de la crête iliaque gauche, dépassant la ligne médiane (21 cm de grand axe). Foie dépassant de quatre travers de doigt le rebord costal (14 cm). Adénopathies inguinales et axillaires.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Formol-gel-réaction : positive en 8 minutes.

Takata, Ara et réaction au peptonate de fer : positives.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.150.000

G. B.	4.000 avec poly. neutro	8 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	2 %
	lymphocytes	88 %

TRAITEMENT :

— du 28 au 31 mai 1947, on pratique 3 transfusions sanguines de 30 cc.

— du 2 au 16 juin 1947 *Glucantime*
15 injections quotidiennes : 2 cc ; 3 cc ; 4 cc ; 5 cc ; 11 de 6 cc : soit au total 24 gr de R.P. ou 6,80 gr de Sb.

La température se stabilise lentement à la huitième injection et se maintient à 37° jusqu'à la dernière piqûre. A la fin de la série, état général meilleur (poids 16 kg) ; splénomégalie en régression : 20 cm dans son grand axe. Diminution de l'hépatomégalie.

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.500.000

G. B.	11.100 avec poly. neutro	18 %
	monocytes	17 %
	lymphocytes	65 %

— du 18 juin au 16 juillet 1947 *Diamidine*
12 injections, 3 par semaine : 3 de 1/2 cc ; 3 de 1 cc ; 3 de 1 cc 1/2 ; 3 de 2 cc ; soit au total 330 mg.

La série de Diamidine terminée, on notait alors apyrexie, bon appétit, bon état général (poids 16 kg 500) ; mais pâleur toujours marquée ; rate dépassant le rebord costal de plusieurs travers de doigt. Numération et formule sanguine :

G. R. 3.750.000

G. B.	8.900 avec poly. neutro	36 %
	poly. éosino	3 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	58 %

le 25 août 1947 : appétit excellent et reprise de la courbe de poids, avec apyrexie absolue ; rate et foie débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.000.000

G. B.	8.000 avec poly. neutro	60 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	4 %
	lymphocytes	34 %

Guérison confirmée au bout de treize mois.

Cas moyen. Guérison rapide par le *Glucantime*.

Observation n° 242 :

Zam... Gérard (Giraud, Kleisbauer).

Vu à la consultation le 28 mai 1947. Agé de 2 ans (né le 10 avril 1945), pesant 13 kg 100. — Début : otite double en avril avec paracétèse. Puis pâleur accentuée, température instable, anorexie relative, amaigrissement important, splénomégalie progressive.

EXAMEN : Enfant pâle ; splénomégalie débordant les fausses côtes ; foie légèrement augmenté de volume.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.700.000

G. B.	6.000 avec poly. neutro	15 %
	monocytes	5 %
	lymphocytes	80 %

Formol-gel-réaction : positive en 20 minutes.

Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— du 31 mai au 11 juin *Glucantime*
 12 injections quotidiennes : 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 2 de 2 cc ; 2 de 3 cc ; 4 de 4 cc : soit au total 9,75 gr de R.P. ou 2,762 gr de Sb.
 A la dixième injection, la température se stabilise à 37° sans jamais dépasser ce niveau ; donc apyrexie totale. L'enfant augmente de poids, a un meilleur aspect. Cependant, pas d'amélioration dans les volumes du foie et de la rate : celle-ci est palpable et dépasse de deux travers de doigt le rebord costal ; il en est de même pour le foie. La numération et la formule sanguine montrent :

G. R. 3.600.000

G. B.	8.500 avec poly. neutro	10 %
	poly. baso.	1 %
	monocytes	23 %
	lymphocytes	66 %

L'état général est bon (poids 13 kg 700). La formol-gel-réaction est positive en 20 minutes. On prescrit alors :

— du 16 juin au 17 juillet 1947 *Diamidine*
 12 injections, 3 par semaine : 2 de 1/2 cc ; 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 2 de 2 cc ; 4 de 3 cc : au total, 440 mg.

On notait alors un bon état général (13 kg 500) ; apyrexie maintenue ; la rate déborde encore de deux travers de doigt le rebord costal ; foie un peu gros. La formol-réaction est négative.

— de juillet à août 1947 *Glucantime*
12 injections, une tous les deux jours : 2 de 1 cc ; 2 de 1 cc 1/2 ; 2 de 2 cc ; 2 de 3 cc ; 4 de 4 cc : au total, 9,75 gr de R.P. ou 2.762 gr de Sb. A la fin de la série, bon état général (13 kg 600) ; excellent appétit et courbe de température strictement à 37° ; la rate n'est ni palpable, ni percevable ; le foie déborde encore de un travers de doigt le rebord costal.

le 18 janvier 1948, nous revoyons l'enfant avec un état général excellent (poids 18 kg), bon appétit ; apyrexie stricte ; foie de volume normal ; rate ni palpable, ni percevable.

Numération et formule sanguine :

G. R. 4.600.000

G. B.	7.000 avec	poly. neutro	25 %
		poly. éosino	1 %
		méta myélo.	2 %
		monocytes	4 %
		lymphocytes	68 %

Guérison confirmée après un recul de 12 mois.

Cas moyen ayant cédé rapidement au traitement par le *Glucantime* et la *Diamidine*.

Observation n° 243 :

To... Louise (Giraud, Lorenzi).

Vue le 7 juin 1947. Agée de 18 ans (née le 1^{er} juillet 1929). — Début : il y a quatre mois par fièvre irrégulière avec frissons au début de l'accès, sueurs nocturnes et grosse rate (séjour en Corse : recherche des hématozoaires (—), sérodiagnostics de Wright, de Widal négatifs).

EXAMEN :

le 21 mars 1947 : Formule sanguine :

grands mono.	3,5 %
moyens mono.	10 %
lymphocytes	24 %
poly. neutro	60 %
poly. éosino	1 %

En avril 1947 : après un traitement par quinine, pénicilline, sulfamides, défervescence temporaire puis reprise de la fièvre ; les sulfamides sont sans effet.

Le 5 avril 1947 : Numération et formule sanguine :

G. R. 3.150.000

G. B.	3.800 avec	poly. neutro	49 %
		poly. éosino	1 %
		monocytes	6 %
		lymphocytes	44 %

Formol-réaction : (—).

Le 25 avril 1947 : fièvre oscillante et grosse rate.

Sérodiagnostic de Wright : (+) au 1/400.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.750.000

G. B.	7.500 avec	poly. neutro	50 %
		poly. éosino	1 %
		grands mono.	4 %
		moyens mono.	13 %
		lymphocytes	30 %

En mai 1947 : traitement par vaccin antimélitococcique ; exacerbation de la fièvre, irrégulière, hectique.

En juin 1947 : reprise d'un traitement par la quinine sans résultat.

Sérodiagnostics de Wright, de Widal : (—).

Formol-leucogel-réaction : (+) en 12 minutes.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.750.000

G. B.	6.500 avec poly. neutro	64 %
	poly. éosino	1 %
	grands mono.	3 %
	moyens mono.	8 %
	lymphocytes	23 %

TRAITEMENT :

— du 15 juin au 30 juin 1947 *Glucantime*
15 injections quotidiennes : 1 de 1 cc ; 1 de 2 cc ; 1 de 3 cc ; 1 de 4 cc ; 11 de 5 cc : au total, 19 gr 50 de R.P. ou 5 gr 525 de Sb.
Traitement bien supporté.

le 30 juin 1947 : amélioration notale de la fièvre et de l'état général.

— En juillet 1947, on prescrit *Diamidine*
12 injections de 2 cc, trois injections par semaine : 420 mg.

— du 1^{er} août au 16 août 1947 *Glucantime*
15 injections quotidiennes : 1 cc ; 2 cc ; 3 cc ; 4 cc ; 11 de 5 cc :
au total, 19 gr 50 de R.P. ou 5 gr 525 de Sb.

le 23 août 1947 : Numération et formule sanguine :

G. R. 4.510.000

G. B.	6.600 avec poly. neutro	43 %
	poly. éosino	6 %
	monocytes	9 %
	lymphocytes	42 %

le 11 septembre 1947 : plus de fièvre, ni de transpirations, ni de frissons ;
rate à peine palpable, percutable sur quatre travers de doigt ; foie
normal ; excellent état général.

En janvier 1948 : très bon état général.

Guérison confirmée après un recul de 12 mois.

Cas vu précocement. Guérison à la suite de l'association
Glucantime-Diamidine.

Observation n° 244 :

Ber... Annick (Giraud, Massot).

Vue à la consultation le 14 octobre 1947. Agée de 2 ans (née le 12 septembre 1945), pesant 9 kg 760. — Début : remonterait à une dizaine de jours par accès fébriles pluriquotidiens, anorexie, amaigrissement important, humeur changeante. En contact avec chien atteint de leishmaniose.

EXAMEN : la rate descend à l'horizontale ombilicale (9 cm de grand axe) ; le foie déborde à peine le rebord costal ; présence d'adénopathies.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.500.000

G. B.	4.300 avec poly. neutro	28 %
	monocytes	4 %
	lymphocytes	68 %

Formol-gel-réaction : positive en 24 heures.

Ponction médullaire : présence de rares leishmania.

TRAITEMENT :

— du 23 octobre au 3 novembre 1947 *Glucantime*

12 injections quotidiennes : 1 de 1/2 cc ; 3 de 1 cc ; 1 de 2 cc ; 7 de 3 cc : au total, 7 gr 95 de R.P. ou 2,252 gr de Sb.

L'état général à la suite de ce traitement semble amélioré (poids 9 kg 800) ; bon teint ; enfant gai, joueur.

La rate n'est plus palpable et le foie est normal.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.900.000

G. B.	6.400 avec poly. neutro	27 %
	plasmocytes	1 %
	monocytes	6 %
	lymphocytes	66 %

Formol-réaction : légère gélification et opacification au bout de 24 heures.

— du 6 novembre au 1^{er} décembre 1947 *Diamidine*

12 injections, trois par semaine : 360 mg en tout.

Le traitement terminé, importance de la reprise de poids (10 kg 400), mais ces derniers temps, appétit moins bon ; la rate n'est pas palpable, percutable seulement sur deux travers de doigt ; le foie est normal ; il n'y a plus de ganglions hypertrophiés qui ont disparu dans les territoires superficiels.

— du 11 décembre au 29 décembre 1947 *Glucantime*

12 injections quotidiennes : 1 de 1 cc ; 1 de 2 cc ; 10 de 3 cc : au total, 9,90 gr de R.P. ou 2,805 gr de Sb.

L'apyrexie se poursuit, bon appétit ; la rate n'est pas palpable, à peine percutable ; le foie est normal ; les ganglions ont disparu.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.420.000

G. B.	9.500 avec poly. neutro	44 %
	poly. éosino	4 %
	monocytes	10 %
	lymphocytes	42 %

— Le 4 mars 1948 : L'enfant est en excellent état (poids 10 kg 800) ; la rate n'est plus perçue ; le foie est normal.

Guérison confirmée après un recul de 8 mois.

Cas moyen, Guérison par l'association d'une série de *Glucantime* et de *Diamidine*.

Observation n° 245 :

Es... Emma (Giraud, Roux).

Vue à la consultation le 18 mars 1947. Agée de 4 ans (née le 7 décembre 1943), pesant 14 kg 600. — Début : remontant à un mois par poussée thermique à 39° sans raison apparente. On découvre alors une augmentation du volume de la rate ; hospitalisation en Avignon pendant 21 jours ; le laboratoire ayant affirmé la présence de *Leishmania Donovan* dans le tissu médullaire (ponction sternale), un traitement par le *Stibyl* est institué ; 10 injections intraveineuses, au total 23 cgr de produit.

EXAMEN : L'enfant ne se plaint pas, joue sans cesse ; son appétit est excellent ; il est apyrétique et a grossi de 2 kg ces quatre derniers mois ; le foie mesure 10 cm sur la ligne mamelonnaire et débord de deux travers de doigt le rebord costal ; la rate est énorme, descendant verticalement dans la fosse iliaque gauche (20 cm de grand axe) ; présence de ganglions inguinaux et axillaires.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.320.000

G. B. 1.900 avec poly. neutro 20 %

monocytes 1 %
lymphocytes 78 %

Formol-gel-réaction : positive en deux minutes.
Ponction tibiale : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— du 24 mars au 8 avril 1947 *Glucantime*
15 injections quotidiennes : 1 de 1 cc ; 2 de 2 cc ; 2 de 3 cc ; 10 de 4 cc : au total, 15,3 gr de R.P. ou 4,335 gr de Sb.

— En décembre 1947 *Glucantime*
16 injections quotidiennes : 2 de 1 cc ; 2 de 2 cc ; 2 de 3 cc ; 10 de 4 cc : au total, 15,60 gr de R.P. ou 4,42 gr de Sb.

le 8 janvier 1948 : la rate déborde de deux travers de doigt le rebord costal ; le foie déborde à peine le rebord costal ; on ne perçoit pas de ganglions hypertrophiés.

Il y eut une interruption de 8 jours dans le rythme des injections à cause d'une poussée thermique accompagnée de congestion pulmonaire des deux bases non imputable à l'antimoine ; la reprise de la médication se fit sans incident. Actuellement, apyrexie totale ; poids 14 kg 500.

— En janvier, on prescrit une série de *Diamidine*
12 injections, 3 par semaine : 3 de 1 cc ; 3 de 2 cc ; 6 de 3 cc : 540 mg. La cure terminée, la rate est à peine palpable, percutable sur trois travers de doigt ; le foie est normal ; l'état général est excellent (poids 14 kg 700).

le 13 avril 1948 : très bon état général (poids 15 kg).

le 27 mai 1948 : Depuis trois mois, l'enfant n'a plus de traitement ; pas le fièvre ; rate perçue dans les grandes inspirations ; foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal ; petits ganglions dans les territoires superficiels : poids 15 kg 100.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.480.000

G. B.	3.400 avec poly. neutro	29 %
	poly. éosino	4 %
	poly. baso.	1 %
	lymphocytes	66 %

— Le 17 juin 1948 : pas de fièvre ; rate à peine palpable ; foie normal ; tout petits ganglions superficiels ; bon état général (poids 15 kg 800).

Guérison confirmée après un recul de 8 mois.

Cas moyen. Guérison par le *Glucantime*.

Observation n° 246 :

Ca., Christiane (Giraud, Pellicot).

Vue à la consultation le 2 janvier 1948. Agée de 4 ans (née le 24 décembre 1943), pesant 15 kg 850. — Début : remontant à un mois, manifesté par les signes suivants : fièvre irrégulière (2 accès par jour), pâleur, inappétence ; sans amaigrissement et constipation. En contact avec des chiens parasités.

EXAMEN : Enfant très pâle, mais sans amaigrissement ; la rate dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal ; le foie déborde de deux travers de doigt ; micropolyadénopathies inguinales.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 2.700.000

G. B.	3.700 avec poly. neutro	19 %
	plasmocytes	1 %
	monocytes	1 %
	lymphocytes	79 %

Formol-réaction : opacification et gélification totales au bout d'un heure.
Ponction de moelle osseuse : présence de leishmania.

TRAITEMENT :

— du 5 au 19 janvier 1948 *Glucantime*
13 injections quotidiennes : 3 de 2 cc ; 1 de 3 cc ; 1 de 4 cc ; 8 de 5 cc : au total, 15,90 gr de R.P. ou 4,505 gr de Sb.

Dès la troisième injection, la tendance à l'apyrexie est manifeste ; celle-ci est totale à la cinquième injection et prolongée.

le 27 janvier 1948 : plus de température ; la rate n'est plus perceptible à la palpation, percutable sur trois travers de doigt ; le foie déborde de deux travers de doigt ; il n'y a pas d'adénopathies.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.750.000

G. B.	8.900 avec poly. neutro	49 %
	poly. éosino	1 %
	monocytes	11 %
	lymphocytes	39 %

Formol-réaction : opacification et gélification totales au bout de 7 heures.

— du 9 au 25 février 1948 *Glucantime*
15 injections quotidiennes : 1 de 2 cc ; 1 de 3 cc ; 1 de 4 cc ; 12 de 5 cc : au total, 20,70 gr de R.P. ou 5,865 gr de Sb.

Le traitement terminé, l'amélioration de l'état général est notable (poids 17 kg), l'enfant n'a toujours plus de fièvre ; la formol-réaction est négative. Cependant, la rate est encore palpable dans les grandes inspirations, percutable sur trois travers de doigt ; le foie déborde de deux travers de doigt.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.910.000

G. B.	17.400 avec poly. neutro	25 %
	poly. éosino	3 %
	monocytes	2 %
	lymphocytes	70 %

— du 9 mars au 20 avril 1948 *Diamidine*
12 injections, trois par semaine, de 1 à 2 cc, soit au total : 440 mg.

Traitement poursuivi aussi sans aucun incident. L'enfant a un bon état général, n'a plus de fièvre ; la rate n'est pas palpable du tout et est à peine percutable ; le foie est normal ; on ne trouve pas de ganglions hypertrophiés.

La formol-réaction est négative au bout de 24 heures.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.430.000

G. B.	7.300 avec poly. neutro	34 %
	poly. éosino	8 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	55 %

— En mai, la rate est stationnaire ; le foie déborde d'un travers de doigt, il n'y a pas de ganglions superficiels perceptibles ; l'état général est excellent (poids 17 kg 400).

Guérison confirmée.

Cas moyen. Guérison avec une série de *Glucantime*.

Observation n° 247 :

Der... Bernadette.

Vue à la consultation le 14 janvier 1948. Agée de deux ans. — Début : depuis deux mois amaigrissement notable, perte de l'appétit ; augmentation de volume de l'abdomen ; toux ; température irrégulière avec poussées vespérales.

EXAMEN : Enfant légèrement pâle, mais présente un bon aspect général ; abdomen augmenté de volume ; légère circulation colatérale abdominale ; rate hypertrophiée : 13,5 cm de grand axe ; gros foie : 10,5 cm ; râles de bronchite perceptibles dans les deux plages pulmonaires.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.000.000

G. B.	3.000 avec poly. neutro	22 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	3 %
	lymphocytes	73 %

Formol-gel-réaction : positive au bout de 20 minutes.

Ponction de moelle osseuse : présence de nombreux leishmania.

TRAITEMENT :

— du 14 au 30 janvier 1948 *Glucantime*
15 injections quotidiennes : 2 de 2 cc ; 2 de 3 cc ; 11 de 4 cc : au total, 16,20 gr de R.P. ou 4,59 gr de Sb.

L'apyrexie se manifeste dès la quatrième injection pour être totale au dixième jour du traitement. La rate diminue nettement de volume et mesure 11 cm de grand axe ; le foie ne déborde plus le rebord costal.

le 20 février 1948 : L'apyrexie totale continue ; la rate est percutable et à peine palpable ; l'état général est parfait.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.250.000

G. B.	6.800 avec poly. neutro	22 %
	poly. éosino	2 %
	monocytes	4 %
	lymphocytes	72 %

le 26 mars 1948 : excellent état général (poids 11 kg 800) ; rate à peine palpable.

Numération et formule sanguine :

G. R. 3.620.000

G. B.	8.500 avec poly. neutro	29,9 %
	poly. éosino	0,5 %
	monocytes	11 %
	lymphocytes	59 %

Guérison confirmée.

Observation communiquée par le Dr Michel Ranque :

La chienne Fly, âgée de 12 mois et pesant 12 kg, a présenté en juin-juillet 1948 un amaigrissement intense avec fonte musculaire ; il fallait aussi noter une polyphagie importante avec selle post-prandiale habituelle. Pendant six mois, notre camarade a pu ainsi suivre l'évolution de la maladie chez son jeune animal.

Ainsi, signes de **DEBUT** non spécifiques de l'affection : maigreur ; polyphagie ; polykinésie ; pas d'hépto-splénomégalie ni de signes cutanés.

A noter, une parasitose importante : tiques et poux.

Les **SIGNES DE LABORATOIRE** révélèrent une polynucléose à 80 %, une numération sensiblement normale, une formol-réaction négative (elle le sera toujours).

— En janvier, apparition d'une adénopathie dans la région cervicale ; ponctionnée sans frottis, ne révéla rien. Puis apparition d'autres ganglions hypertrophiés. Au total, 6 ponctions effectuées révélèrent quelques rares leishmania.

— Le premier **TRAITEMENT** institué fut fait avec *Anthiomaline* en injections intraveineuses. Il apparut aux premières injections

(7 à 8 injections au total) une stibio-intoxication avec vomissements ; dyspnée ; abattement ; diarrhée ; qui eut pour effet de provoquer l'apparition de manifestations cutanées caractéristiques de l'affection : avec chute des poils au pourtour des oreilles, du nez, des yeux et un accroissement démesuré des ongles (phénomène de réactivation).

- A ce moment-là, on injecte par voie intramusculaire *Glucantime* à raison de une injection quotidienne de 1 cc, puis 2 cc, puis 3 cc. Des phénomènes d'intolérance immédiats font suspendre la médication pendant huit jours.

On reprend le traitement avec *Glucantime*, une injection tous les deux jours de 5 cc dès le début.

On pratique ainsi 15 injections sans aucun incident, soit 19,80 gr de R.P. ou 5,61 gr de Sb. En un mois de traitement, l'animal a grossi de 5 kg.

La formule leucocytaire montre 75 % de poly. sans monocytose ni lymphocytose, la numération globulaire étant normale. .

A l'examen, disparition totale de tous les ganglions, avec bon état général et retour de l'animal à son comportement normal, à sa vivacité antérieure. Les selles sont de fréquence normale.

- Cependant, après un repos de 15 jours, on reprend *Glucantime* série de 15 injections, trois par semaine, à raison de 5 cc par injection, soit 22,50 gr de R.P. ou 6,375 gr de Sb.

A la fin de cette série, l'animal a grossi de 7 kg, ce qui double son poids depuis le début du traitement (24 kg).

A ce moment, les phénomènes cutanés régressent complètement ; l'état général et le comportement sont excellents. On note toujours cet accroissement rapide et important des ongles. La formule leucocytaire montre alors 60 % de poly.

- La chienne Fly est guérie, cependant un traitement de consolidation peut être encore à conseiller pour plus de sûreté.

* * *

TABLEAU COMPARATIF DES RESULTATS OBTENUS AVEC LES DIFFERENTS ANTIMONIES

COMPOSES TRIVALENTS

La FOUADINE	toxique ; peu actif.
L'ANTHIOMALINE	peu toxique ; peu actif.

COMPOSES PENTAVALENTS

Le NEOSTIBOSANE	bon produit, toxique mais efficace. Pour Giraud, donnerait 86 % de guérisons ; mais résultats pas constants. Pour d'autres auteurs, accidents de stibio-intol et peu d'action du produit sur le foie et la rate. Utilisable par voie intramusculaire ; résultats bons.
L'UREASTIBAMINE	produit introuvable actuellement, n'ayant pas cours légal en France. Souverain jusqu'à ce jour ; résultats excellents ; peu toxique par voie IV et IM. Bramachari : 98,5 % de succès dans le Kala-Azar de l'adulte. Napier : 2 % de mortalité. Giraud : 90 % de guérisons enfants.
Le PENTASTIB	peu toxique. Giraud : 75 % de guérisons, mais intolérance stibiée fréquente comme avec les autres produits.
Le GLUCANTIME	très peu toxique. intolérance stibiée rare. élimination rapide. pas du tout de mortalité. 24 malades traités par GLUCANTIME seul ou associé à la DIAMIDINE : 24 guérisons.

COMPOSES NON STIBIES

La DIAMIDINE	pas toxique ; voie IM. a donné à lui seul des guérisons confirmées.
La LOMIDINE	stade expérimental.

STATISTIQUES DES CAS TRAITES

Nombre total de cas traités : 24.

D'après l'âge, nous pouvons ainsi les classer :

12 cas concernent des enfants de moins de 28 mois.

2 cas ont été traités par **DIAMIDINE** de façon prédominante et **GLUCANTIME**.

OBSERV. n° 214, 224.

1 cas a été traité par **DIAMIDINE** de façon prédominante, **NEOSTAM** accessoirement (stibio-intoxication) et **GLUCANTIME**.
OBSERV. n° 221.

8 cas ont été traités par **DIAMIDINE** et **GLUCANTIME**.

OBSERV. n° 229, 234, 235, 237, 238, 239, 242, 244.

1 cas a été traité par **GLUCANTIME** seul.

OBSERV. n° 247.

10 cas concernent des enfants de 28 mois à 10 ans.

2 cas ont été traités par **DIAMIDINE** de façon prédominante et **GLUCANTIME**.

OBSERV. n° 220, 225.

6 cas ont été traités par **DIAMIDINE** et **GLUCANTIME**.

OBSERV. n° 223, 227, 230, 233, 241, 246.

1 cas a été traité par **GLUCANTIME** de façon prédominante, **DIAMIDINE** et **STIBYAL**.

OBSERV. n° 245.

1 cas a été traité par **GLUCANTIME** seul.

OBSERV. n° 240.

2 cas concernant des enfants au-dessus de 10 ans.

1 cas a été traité par **ANTHIOMALINE**, **STIBYAL**, **GLUCANTIME** (abcès), **NEOSTAM** et **DIAMIDINE**.

OBSERV. n° 232.

1 cas a été traité par **GLUCANTIME** principalement.

OBSERV. n° 243.

Nous avons relevé comme incidents :

Avec **GLUCANTIME** :

Fièvre, vomissements, râles de bronchite,
disséminés

OBSERV. n° 214

Fièvre uniquement

OBSERV. n° 229

Abcès

OBSERV. n° 239

Selles cholériformes

OBSERV. n° 234

Névrite

OBSERV. n° 237

Avec **NEOSTAM** :

Fièvre, abattement, vomissements

OBSERV. n° 221

Céphalées, vomissements, douleurs abdo-
minales

OBSERV. n° 232

Avec **DIAMIDINE** :

Flèvre

OBSERV. n° 220

RESULTATS

Nous n'avons pas observé de décès même parmi nos malades graves ; c'est dire quel est le pourcentage nouveau de guérisons. Les moyennes statistiques nous indiquent de plus que nos malades ont guéri en trois mois, les cas limites étant de 2 à 12 mois.

NOMBRE DE CAS	DUREE DU TRAITEMENT en mois
6 cas	2 mois
3 cas	3 mois
3 cas	4 mois
1 cas	5 mois
2 cas	6 mois
4 cas	7 mois
1 cas	8 mois
2 cas	10 mois
2 cas	12 mois

TABLEAU SYNOPTIQUE

N°	AGE	MEDICAMENTS utilisés	Nombre d'inject	DOSES TOTALES en grammes	D U R E E du traitement	ORDRE des SERIES D = Diamidine G = Glucantime	GRAVITE DU CAS	RESULTATS
214	12 mois	Diamidine Glucantime	48 15	1,440 8,25 RP=2,337 Sb.	12 mois	D. D. D. G. D.	Cas sévère ; après 3 séries de Dia- midine.	Guérison.
220	3 ans	Diamidine Glucantime	40 13	1,090 6 RP=1,70 Sb.	8 mois	D. D. D. D. G.	Cas sévère.	Guérison.
221	18 mois	Diamidine Néostam IV Glucantime	52 6 12	1,700 0,40 5,40 RP=1,53 Sb.	12 mois	D. D. N. D. D. G.	Cas grave ; stibio-intolé- rance au Néostam IV ; amélioration par Dia- midine.	Guérison.
223	2 ans 1/2	Diamidine Glucantime	30 12	0,960 5,4 RP=1,53 Sb.	7 mois	D. D. G.	Cas moyen ; rechute après 2 cures de Dia- midine	Guérison.
224	7 mois	Diamidine Glucantime	45 15	1,440 8,75 RP=1,912 Sb.	7 mois	D. D. D. G.	Cas moyen ; améliora- tion par Diamidine.	Guérison.
225	4 ans	Diamidine Glucantime	45 30	1,440 14,40 RP=4,08 Sb.	10 mois	D. D. D. G. G.	Cas sévère.	Guérison.
227	3 ans	Diamidine Glucantime	30 14	1,050 6,60 RP=1,87 Sb.	2 mois	D. G. D.	Cas vu précocement.	Guérison.
229	13 mois	Diamidine Glucantime	30 18	0,870 7 20 RP=2,04 Sb.	6 mois	D. G. D. G.	Cas sévère.	Guérison.
230	5 ans 1/2	Diamidine Glucantime	30 14	0,900 6,60 RP=1,87 Sb.	6 mois	D. G. D.	Cas moyen.	Guérison.
232	14 ans 1/2	Anthiomaline Subyal Diamidine Glucantime Néostam IV	4 4 30 7 9	1,780 5,4 RP=1,53 Sb. 1,100	7 mois	A. S. D. G. N. D.	Cas grave, vu tardive- ment ; abcès après Glucantime ; intoxica- tion mineure par Néos- tam.	Guérison.
233	4 ans	Diamidine Glucantime	20 15	1,060 7,20 RP=2,04 Sb.	2 mois	D. G.	Cas moyen.	Guérison.
234	13 mois	Diamidine Glucantime	28 2	0,760 0,30 RP=0,085 Sb.	4 mois	D. G. D.	Cas vu tardivement ; sti- bio-intolérance au Glu- cantime.	Guérison.

N°	AGE	MEDICAMENTS utilisés	Nombre d'inject.	DOSES TOTALES en grammes	D U R E E du traitement	ORDRE des SERIES D = Diamidine G = Glucantime	GRAVITE DU CAS	RESULTATS
235	18 mois	Diamidine Glucantime	15 15	0,380 6,30 RP=1,785 Sb.	3 mois	D. G.	Cas grave ; hypotrophie ; pleurésie purulente.	Guérison.
237	2 ans 1/2	Diamidine Glucantime	30 12	0,790 4,5 RP=1,274 Sb.	5 mois	D. G. D.	Cas sévère, vu tardive- ment ; névrite.	Guérison.
238	2 ans	Diamidine Glucantime	31 30	0,920 16,5 RP=4,675 Sb.	7 mois	D. G. G. D.	Cas sévère.	Guérison.
239	15 mois	Glucantime Diamidine	24 12	23,4 RP=6,63 Sb. 0,300	4 mois	G. G. D.	Cas moyen.	Guérison.
240	3 ans	Glucantime	23	26,4 RP=7,48 Sb.	3 mois	G. G.	Cas moyen.	Guérison.
241	5 ans	Glucantime Diamidine	15 12	24 RP=6,80 Sb. 0,300	1 mois 1/2	G. D.	Cas moyen.	Guérison.
242	2 ans	Glucantime Diamidine	24 12	19,5 RP=5,524 Sb. 0,440	2 mois	G. D. G.	Cas moyen.	Guérison.
243	18 ans	Glucantime Diamidine	30 12	39 RP=11,05 Sb. 0,480	3 mois	G. D. G.	Cas moyen ; hypotrophie	Guérison.
244	2 ans	Glucantime Diamidine	24 12	17,85 RP=5,057 Sb. 0,360	2 mois	G. D. G.	Cas vu précocement de moyenne gravité.	Guérison.
245	4 ans	Glucantime Diamidine Stibyal	31 12 10	30,9 RP=8,725 Sb. 0,540 0,230	10 mois	G. G. D. S.	Cas moyen.	Guérison.
246	4 ans	Glucantime Diamidine	28 12	36,6 RP=10,37 Sb. 0,440	4 mois	G. G. D.	Cas moyen.	Guérison.
247	2 ans	Glucantime	15	16,20 RP=4,39 Sb.	2 mois	G.	Cas moyen.	Guérison.

CONCLUSIONS

A l'heure actuelle, nous possédons un composé non antimonié : la Diamidine, et un produit stibié, le Glucantime, pour traiter le Kala-Azar.

Grâce à l'harmonieuse association de ces deux produits comme méthode de traitement, nous avons pu constater ceci :

1° La durée du traitement du Kala-Azar se trouve véritablement raccourcie, puisque nous sommes parvenus à traiter nos 24 cas en une moyenne de *deux mois et demi*.

2° Nous devons noter la rapidité avec laquelle les signes de la maladie s'amendent, surtout la fièvre qui disparaît le plus souvent dès la quatrième injection de Glucantime.

3° Nous n'avons observé que *deux incidents* locaux dans la poursuite du traitement de nos 24 petits malades ; la tolérance locale du produit est donc assez bonne.

4° La bonne tolérance générale du produit stibié nous a permis de ne pas observer d'accidents graves, mais uniquement *trois* manifestations d'intolérance mineure, ce qui marque un réel progrès sur les autres antimoniés connus.

5° Comme avec tout produit stibié, nous avons vu l'importance d'un diagnostic précoce qui permet une rétrocession rapide et facile des signes de la protozoose sous l'influence du traitement. Bien entendu, le Glucantime agit spectaculairement sur les signes de la maladie, mais les viscères trop profondément lésés, quoique stérilisés, n'en retrouvent pas moins leurs fonctions avec difficulté.

6° Certains antimoniés, particulièrement nocifs, cèdent le pas au Glucantime dont la toxicité est quasi nulle. D'autre part, il semblerait que ce produit agisse bien sur les cas résistants aux autres dérivés stibiés.

7° Nous n'avons observé aucun résultat qui ne soit pas favorable à l'emploi de cette médication :

24 cas traités : 24 guérisons.

BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCES

- M. COULANGE. — *Thèse*, Montpellier, 1931. — Observations n° 1 à 72.
- J.-E.-D. HAIM. — *Thèse*, Marseille, 1934. — Observations n° 73 à 131.
- P. REVOL. — *Thèse*, Marseille, 1942. — Observations n° 132 à 200.
- L. GUERRINI. — *Thèse*, Marseille, 1948. — Observations n° 201 à 231.
- R. SOHIER, V. GIRARD, J. PELLERAT. — Premier cas de leishmaniose viscérale traitée par l'Antimoniote de N-méthylglucamine (2.168 R.P.). Action comparée de la DIAMIDINE et de ce nouveau produit. — *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 18 Juin 1946 ; in *Presse Méd.*, n° 43, 14 Sept. 1946, p. 596.
- SARROUY, COMBE, CLAUDE. — A propos d'un nouveau corps antimonie (2.168 R.P.) dans le traitement du Kala Azar. — *Algérie Médicale*, n° 3, 1946, p. 239/240.
- P. DURAND, BENMUSSA et CARUANA. — Traitement du Kala Azar infantile par un nouveau composé stibié, le 2.168 R.P. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 5 Juil. 1946 ; in *Presse Médicale*, n° 35, 27 Juil. 1946, p. 503.
- R. DIDIER. — Deux cas de guérison de Kala Azar infantile par l'antimoniote de N-méthylglucamine ou 2.168 R.P. — *Soc. de Pédiatrie de Paris*, S. du 19 Nov. 1946, in *Archives Fr. de Pédiatrie*, n° 1, 1947, p. 82/85.
- P. GIRAUD et R. BERNARD. — Traitement actuel du Kalar Azar. — *Presse Médicale*, n° 53, 2 Nov. 1946, p. 725/726.
- RAGU et SCHNEIDER. — Traitement d'une leishmaniose cutanée par l'antimoniote de N-méthylgulcamine 2.169 R.P. — *Soc. Fr. de Derm. et Syphil.*, Janv. 1947, p. 561.
- H. NAUSSAC, J. PELLERAT, L. GONNET. — Le traitement du Kala Azar par un nouvel antimonie. — *Journal de Méd. de Lyon*, n° 652, 5 Mars 1947, p. 181/184.
- CH. SARROUY et CABANNES. — Trois nouveaux cas de Kala Azar du nourrisson et de l'enfant traités par le 2.168 R.P. — *Soc. Méd. des Hôp d'Alger*, S. du 15 Janv. 1947 ; in *Presse Méd.*, n° 19, 29 Mars 1947, p. 221.
- CH. SARROUY, P. COMBE et R. CABANNES. — Traitement du Kala Azar infantile par un nouveau corps antimonie, le 2.168 R.P. — *Pédiatrie*, n° 7/8; Juil.-Août 1946, p. 219.
- CH. SARROUY, R. ARNAUD-BATTENDIER, R. CABANNES. — Deux nouvelles observations de Kala Azar infantile traité par le 2.168 R.P. De la technique d'administration du 2.168 R.P. — *Algérie Méd.*, n° 4, Avril 1947, p. 333/339.
- M^{lle} ATHIAS, M.-M. TIMSIT et ZERMATIL. — Un nouveau cas de Kala Azar traité par le 2.168 R.P. — *Algérie Méd.*, n° 4, Avril 1947, p. 346/349.
- J. BOUCOMONT. — Sur deux observations de Kala Azar, l'une compliquée de septicémie à staphylocoques et traitées par le 2.168 R.P. — *Soc. de Pédiatrie* du 20 Mai 1947 ; in *Presse Méd.*, n° 52, 6 Sept. 1947, p. 590.
- H. BOUCHER, R. SEIGNEURIN et RAYMOND. — Leishmaniose viscérale et paludisme latent évoluant simultanément chez le même sujet. Action du N-méthylglucamine (2.168 R.P.) et du traitement antipalustre. — *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 12 Mai 1947 ; in *Presse Méd.*, n° 48, 16 Août 1947, p. 548.

- P. CROIZAT, L. REVOL, R. CREYSSSEL, P. MOREL. — Un cas de Kala Azar guéri rapidement par le 2.168 R.P. et la Diamidine. Difficulté du diagnostic avec les réticuloses histio-monocytaires. — *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 12 Mai 1947 ; in *Presse Méd.*, n° 48, 16 Août 1947, p. 458 et n° 60, 11 Oct. 1947, p. 687.
- R. SOHIER. — Un nouveau produit stibié, l'antimoniote de N-méthylglucamine (2.168 R.P.) pour le traitement de la leishmaniose viscérale. — *Journal de Méd. de Lyon*, n° 664, 5 Sept. 1947, p. 629/633.
- M. JOSEPH. — Nouvelle contribution à l'étude du traitement de la leishmaniose viscérale infantile par le 2.168 R.P., antimoniate de N-méthylglucamine. — *Thèse de Médecine*, Alger, 1947.
- MM. R. LOUBATIÈRES, P. CAZAL, J.-M. ENJALBERT. — Leishmaniose viscérale diagnostiquée par ponction splénique. Action thérapeutique remarquable du 2.168 R.P. (antimoniate de N-méthylglucamine). — *Soc. Sc. Méd. et Bio. Montpellier S.*, 7 Mars 1947 ; in *Presse Méd.*, n° 60, 11 Oct. 1947, p. 688.
- Dr DIDIER. — A propos du traitement du Kala Azar infantile. — In *Méd. libre*, n° 11, Nov. 1947.
- RAOUL DANA, A. CORCOS et A. SEBAG. — Deux cas de Kala Azar chez un adulte et chez un enfant guéris par le 2.168 R.P. (Glucantime). — In *Presse Méd.*, n° 33, 5 Juin 1948, p. 397.
- JEAN ROBERT D'HESHOUGUES et J. MESSERSCHMITT. — Kala Azar de l'adulte guéri par une seule cure de 2.168. — *Soc. Méd. des Hôp. d'Alger, S.*, 16 Fév. 1948 ; in *Algérie Médicale*, Mars 1948, n° 3 ; in *Presse Méd.*, n° 39, 3 Juil. 1948, p. 479.
- P. GIRAUD, R. BERNARD, RAOUL et LILIANE GUERRINI. — Nouveau progrès en matière de traitement de la leishmaniose viscérale. — In *Presse Méd.*, n° 43, 24 Juil. 1948, p. 519/520.

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	XV
CHAPITRE I. —	XIX
Rappel historique et épidémiologique	1
Séméiologie du Kala Azar	3
Séméiologie du Kala Azar de l'enfant	3
Signes de laboratoire	5
Séméiologie du Kala Azar de l'adulte	11
Evolution et complications du Kala Azar non raité	12
CHAPITRE II. —	15
Les Médications anciennes antileishmaniennes ..	17
Les essais de traitement	17
Avènements de la Médication stibiée	17
Voies d'introduction des sels d'antimoine dans l'organisme	23
Elimination des composés stibiés	24
Accidents et incidents de la médication stibiée	26
CHAPITRE III. —	31
Traitement prophylactique	33
Traitement d'appoint	33
Traitement adjuvant	35
CHAPITRE IV. —	39
Traitement moderne du Kala Azar par le Glu- cantime	41
Historique	41
Propriétés physico-chimiques	41
Teneur en antimoine	41
Présentation	42
Caractères pharmacologiques	42
Toxicité	42
Expérimentation Clinique	44
Elimination	44
Voie d'introduction	44
Posologie	45
Tolérance	46
Mode d'action de l'antimoine dans l'organisme ..	48
CHAPITRE V. —	51
Evolution actuelle du Kala Azar traité	53
Tests de guérison	54
Quand doit-on arrêter la cure stibiée	56
Conduite générale du traitement	56

Cure normale pour un cas moyen	57
Cure normale pour un cas grave	58
Cure normale pour un cas grave avec phénomènes de stibio-intolérance	58
Cure normale pour une forme compliquée	59
CHAPITRE VI. — Expérimentation thérapeutique	63
Tableau comparatif des résultats obtenus avec les différents antimoniés	97
Statistiques des cas traités	98
Résultats	99
Tableau Synoptique	101
CONCLUSIONS	102
BIBLIOGRAPHIE	103

